



Università di Pisa

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di Neuroscienze

**SEZIONE DI OFTALMOLOGIA**

Responsabile: Prof. Marco Nardi

TESI DI LAUREA

**Alterazioni dello spessore maculare e della profondità della  
camera anteriore dopo chirurgia filtrante.**

Relatore

Prof. Marco Nardi

Candidato

Teresa Mautone

Anno accademico 2007-2008

# INDICE

Riassunto.....

## **Capitolo 1**

**Introduzione.....**

### 1.1 Il Glaucoma

1.1.1 Definizione.....

1.1.2 Epidemiologia.....

1.1.3 Basi genetiche.....

1.1.4 Basi fisiopatologiche e patologiche.....

1.1.5 Produzione dell'umor acqueo.....

1.1.6 Anatomia della zona di deflusso dell'umore acqueo.....

1.1.7 Deflusso dell'umor acqueo.....

1.1.8 Regolazione della produzione e del deflusso.....

1.1.9 Classificazione.....

1.1.10 Meccanismi di danno.....

1.2 Diagnosi.....

1.3 Terapia del glaucoma.....

1.3.1 Cenni di terapia medica.....

1.4 La chirurgia del glaucoma.....

1.4.1 Trabeculoplastica laser.....

1.4.2 Trabeculectomia.....

1.4.3 Sclerectomia profonda.....

1.4.4 Viscocanalostomia.....

## **Capitolo 2**

**Lo studio.....**

2.1 Tomografia confocale (HRT).....

2.2 Tomografia a coerenza ottica (OCT).....

2.3 Biometria ottica (IOL Master).....

## **Capitolo 3**

**Materiali e Metodi.....**

## **Capitolo 4**

**Risultati.....**

## **Capitolo 5**

**Discussione.....**

## **Capitolo 6**

**Conclusioni.....**

**Bibliografia.....**

## RIASSUNTO

**Scopo:** valutare le variazioni dello spessore retinico maculare e della profondità della camera anteriore in pazienti sottoposti a trabeculectomia e sclerectomia profonda per glaucoma ad angolo aperto.

**Metodi:** sono stati inclusi nello studio 39 pazienti (39 occhi), 21 maschi e 18 femmine, tutti di razza Caucasica; l'età media era di 62 anni (con un range tra 30 e 79 anni).

I parametri valutati sono stati la tensione endoculare misurata con il tonometro ad applanazione di Goldmann, lo spessore della fovea e della retina extra-foveale misurati con il Tomografo a Coerenza Ottica (OCT) e l'Heidelberg Retina Tomograph (HRT), e la profondità della camera anteriore misurata con tecnica biometrica non a contatto (IOL-Master). Per ogni paziente è stata eseguita una misurazione basale pre-operatoria e controlli ad intervalli regolari dopo l'intervento chirurgico (7 giorni, 30 giorni e 90 giorni).

**Risultati:** lo spessore foveale in entrambe le tipologie di intervento ha presentato un aumento temporaneo, non statisticamente significativo rispetto ai valori basali ( $P < 0.005$ ), nel primo periodo post-operatorio (nella sclerectomia profonda dopo 7 giorni, nella trabeculectomia dopo 30 giorni), tornando a valori sovrapponibili a quelli basali al controllo dei 90 giorni. Non sono state riscontrate modificazioni dello spessore della retina extra-foveale e della profondità della camera anteriore.

**Conclusioni:** la chirurgia trabecolare del glaucoma, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, sia essa perforante o non perforante, determina una importante riduzione della pressione intraoculare che si riflette su tutte le strutture anatomiche dell'occhio. La regione maculare e il polo posteriore

dell'occhio risultano molto sensibili alle modificazioni della pressione intraoculare e agli insulti chirurgici; nonostante questo il presente studio ha dimostrato modificazioni solo transitorie e non statisticamente significative dello spessore retinico maculare.

# **CAPITOLO 1**

## **INTRODUZIONE**

### **1. 1 GLAUCOMA**

#### **1.1.1 DEFINIZIONE**

Il glaucoma rappresenta la seconda causa di cecità nel mondo, cecità irreversibile, e risulta quindi una malattia dal grave impatto sociale ed economico. Si stima che circa 67,8 milioni di persone soffrano di glaucoma nel mondo, e di queste, circa 6,7 milioni di persone siano cieche da entrambi gli occhi. (1)

Attualmente viene considerato glaucoma una patologia oculare caratterizzata da:

- Aumento della pressione intraoculare (IOP)
- Escavazione della testa del nervo ottico
- Riduzione progressiva del campo visivo

Tale definizione, per quanto comprenda le peculiari caratteristiche di questa malattia nonché i principali effetti patologici, appare riduttiva o insoddisfacente, se si considera la presenza di persone affette da glaucoma a pressione normale, oppure di persone con alto tono endoculare, le quali non svilupperanno necessariamente riduzione del campo visivo per un danno alla retina e al nervo ottico.

#### **1.1.2 EPIDEMIOLOGIA**

Il glaucoma primario ha una prevalenza del 2% nella popolazione ultraquarantenne ed un'incidenza di 2,5/10000 all'anno.

Colpisce più frequentemente individui al di sopra dei 40 anni, di sesso maschile. Il più importante fattore di rischio è rappresentato dall'aumento pressorio intraoculare superiore a 21-22mmHg; ma altri fattori di rischio sono chiamati in causa quali la struttura del nervo ottico, l'ipertensione arteriosa, episodi ipotensivi, vasospasmo, malattie dei vasi; questi fattori hanno quasi tutti una base genetica multifattoriale a penetranza variabile (2) e sembrano essere il substrato su cui meglio si esplica la malattia glaucomatosa.

I forti miopi sembrano avere un rischio maggiore rispetto ai soggetti non miopi, così come i soggetti sottoposti a chirurgia rifrattiva hanno un rischio maggiore rispetto a soggetti non operati, anche in relazione ad un prolungato uso di corticosteroidi, i quali causano un aumento della IOP anche in pazienti trattati in maniera cronica per altre patologie oculari.

### **1.1.3 BASI GENETICHE**

Sembra che il glaucoma possa presentarsi come malattia sporadica o anche familiare, con base genetica multifattoriale a penetranza variabile sia dominante, sia recessiva, sia legata al cromosoma X. Geni responsabili o corresponsabili sono stati mappati sul cromosoma 2 (2 q13), cromosoma 3 (3 q21-3 q24), cromosoma 10 (10 p14-10 p15), cromosoma 8 (8 q23) e cromosoma 1 (1 q21-1 q31).

#### 1.1.4 BASI FISIOPATOLOGICHE E PATOLOGICHE

Per capire la fisiopatologia della malattia è necessario riferirsi all'anatomia.

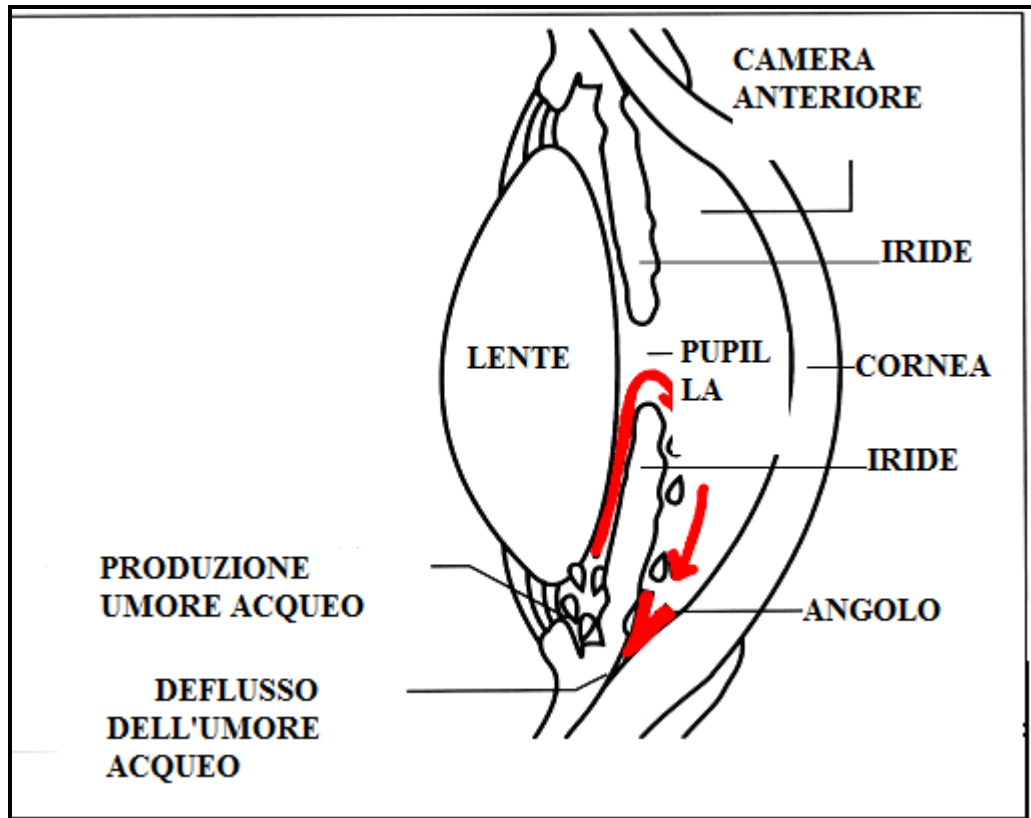


Figura 1: anatomia e fisiologia della zona di produzione e deflusso dell'umore acqueo.

L'umor acqueo è un liquido incolore, contenuto all'interno della parte anteriore dell'occhio. Un aumento della sua pressione all'interno del bulbo oculare è come detto alla base del glaucoma. Per mantenere la forma del bulbo oculare è necessaria una certa pressione ma, se essa supera determinati valori, può causare lesioni, in quanto vengono compressi i piccoli vasi sanguigni che irrorano il nervo ottico.

### **1.1.5 PRODUZIONE DELL'UMOR ACQUEO**

La zona di produzione dell'umor acqueo è costituita dai processi ciliari. Sono circa 70, costituiti da creste lamellari inserite nella faccia interna del corpo ciliare. Nella struttura dei processi ciliari si distingue l'epitelio e lo stroma.

L'epitelio ciliare è suddiviso in due strati monocellulari (interno ed esterno) affrontati reciprocamente per la parte apicale. Si comporta come un'unità funzionale e viene chiamato sincizio epiteliale ciliare. Lo strato interno o epitelio non pigmentato è contiguo alla camera posteriore, dalla quale lo divide una membrana basale (membrana limitante interna) ed è costituito da cellule chiare. Tali cellule presentano un nucleo ovale, numerosi mitocondri, apparati di Golgi, lisosomi. In particolare sono dotate di una propria membrana di rivestimento provvista di giunzioni con le cellule contigue e, soprattutto, di numerose invaginazioni, profonde ed irregolari (betacitomembrane) che provocano un aumento della sua superficie.

Lo strato esterno o epitelio pigmentato è contiguo allo stroma ciliare, ed è costituito da cellule pigmentate, di aspetto pavimentoso. Il pigmento, in granuli, è presente soprattutto nella parte esterna del protoplasma. Lo stroma ciliare è composto da tessuto connettivo contenente fibre collagene, fibre elastiche, elementi cellulari (melanociti e fibrociti) e da una rete vascolare assai sviluppata, soprattutto in prossimità dello strato epiteliale dove dà luogo ad una fittissima trama di capillari di considerevole superficie. Questi vasi tuttavia non entrano in contatto diretto con l'epitelio ciliare: tra le due formazioni cellulari si interpone infatti una tenue struttura connettivale provvista di fibre nervose con funzione vasomotoria e secretoria.



L'umore acqueo viene prodotto alla velocità di  $2,2 \pm 0,36 \text{ mm}^3/\text{min}$ . In totale la quantità è circa 100-450ml. Il turn-over è di circa 100 minuti. Come è noto, il movimento di fluidi attraverso le membrane biologiche avviene per meccanismi fisici (trasporto passivo), per meccanismi biochimici (trasporto attivo) o per meccanismi combinati.

I meccanismi passivi non incidono per più del 25% della produzione dell'umore acqueo. Sono rappresentati dalla diffusione, la dialisi e l'ultrafiltrazione. Le ultime due rendono conto della differenza proteica tra plasma e acqueo. I meccanismi attivi spiegano la maggiore concentrazione nell'acqueo di sostanze come sodio, cloro, acido ascorbico, acido lattico e la differenza di potenziale esistente tra stroma ed epitelio. La secrezione dell'acqueo dipende da un trasporto unidirezionale di soluti, che sono seguiti passivamente dall'acqua per un gradiente di concentrazione osmotica. La secrezione unidirezionale dell'acqueo in camera posteriore (in direzione stroma-PE-NPE-camera posteriore) avviene per via transcellulare e paracellulare. Esiste un riassorbimento parziale dell'acqueo che dalla camera posteriore ritorna alle cellule del NPE. L'anidrasi carbonica catabolizza la reazione tra anidride carbonica ed acqua, portando alla formazione di bicarbonato e ione idrogeno. Lo ione idrogeno viene scambiato con il sodio il quale però viene immediatamente espulso ad opera della sodio/potassio fosfatasi. L'alta concentrazione di sodio e di bicarbonato (quest'ultimo espulso mediante scambiatori con il cloro e canali per la diffusione facilitata per il bicarbonato) negli spazi intercellulari provoca lo spostamento di acqua per gradienti di concentrazione osmotica.

### **1.1.6 ANATOMIA DELLA ZONA DI DEFLUSSO DELL'UMORE ACQUEO**

L'angolo camerulare corrisponde al recesso periferico della camera anteriore. La parete anteriore è costituita dalla periferia della Descemet, contrassegnata da un rilievo anulare grigio biancastro (linea di Schwalbe) fatto di fibre collagene ed elastiche, e dal trabecolato attraverso il quale si vedono il canale di Schlemm e lo sperone sclerale. La parete posteriore è costituita essenzialmente dalla radice dell'iride.

Il trabecolato è composto da lamelle connettivali. Se ne riconoscono tre porzioni: una più interna, a contatto con l'umore acqueo (trabecolato uveale), una intermedia (trabecolato sclero-corneale), ed una più esterna (trabecolato cribriforme) a diretto contatto della parete profonda del canale dello Schlemm. Le lamelle trabecolari sono separate l'una dall'altra da spazi vuoti (spazi intertrabecolari) ed hanno uno spessore di 5 $\mu$ m negli strati più vicini alla camera anteriore e diventano più sottili man mano che ci si avvicina al canale dello Schlemm. Il canale dello Schlemm è una formazione fatta a tubo disposta attorno al limbus, a sezione ellittica. Presenta due pareti, una esterna (sclerale) ed una interna (trabecolare): la prima è costituita da uno strato di cellule endoteliali, la seconda da due strati distinti di cellule endoteliali, uno a contatto del trabecolato cribriforme, l'altro a contatto del canale stesso.

I collettori post-canalicolari rappresentano la via di immissione dell'acqueo nel sangue e consistono in una serie di 30-40 canalicoli i quali dalla parete superficiale del canale di Schlemm si portano al plesso venoso episclerale.

### **1.1.7 DEFLUSSO DELL'UMOR ACQUEO**

L'umore acqueo, secreto direttamente in camera posteriore dai processi ciliari, attraverso lo spazio irido-lenticolare passa in camera anteriore. Qui, oltre ad un movimento legato alle contrazioni dei muscoli ciliari ed iridei, l'acqueo presenta regolari movimenti da parete a parete della cavità camerulare e moti circolatori di convezione termica, ascendenti davanti all'iride e discendenti verso la cornea, originati dalla differenza di temperatura delle due strutture.

L'attraversamento del trabecolato uveale avviene molto agevolmente grazie all'ampiezza dei pori a questo livello. L'acqueo può seguire due vie di deflusso.

Deflusso trabecolare (deflusso pressione-dipendente). Costituisce la via principale del deflusso (85%). All'altezza del trabecolato corneo-sclerale il passaggio del liquido è meno agevole per il progressivo restringimento dei pori. A questo livello possono inoltre depositarsi detriti veicolati dallo stesso liquido. Il trabecolato cribriforme è ancora meno permeabile: l'acqueo infatti lo attraversa solo dopo aver imbibito lo strato endoteliale e le lamelle circostanti. La sua progressione può essere accelerata dalla contrazione delle fibre longitudinali del muscolo di Brucke che determina l'arretramento dello sperone sclerale e l'apertura a ventaglio delle fibre trabecolari. Superato il trabecolato cribriforme, l'acqueo deve sormontare un ulteriore ostacolo: la parete interna del canale di Schlemm che potrebbe essere, insieme al trabecolato cribriforme, la sede principale della fisiologica resistenza al deflusso.

Deflusso uveosclerale (deflusso pressione-indipendente) (3). Attraversato il trabecolato uveale l'acqueo abbandona la via classica per deviare lateralmente, lungo le lamelle trabecolari, fino a giungere al tessuto uveale

che riveste la faccia esterna del muscolo ciliare. Costituisce il 15% del deflusso dell'acqueo in condizioni normali, ma potrebbe acquistare notevole importanza nelle situazioni di alterato deflusso trabecolare. Deflusso irideo. Poco rilevante, si verificherebbe per assorbimento diretto da parte dell'iride.

### **1.1.8 REGOLAZIONE DELLA PRODUZIONE E DEL DEFLUSSO**

La pressione intraoculare (4) si mantiene su livelli relativamente costanti, suggerendo la presenza di meccanismi di regolazione per l'omeostasi del sistema.

Alcuni autori suggeriscono la presenza, all'interno del bulbo oculare, di barocettori. Tuttavia l'esistenza di centri e di effettori nella regolazione della pressione intraoculare è ancora ipotetica. Nell'ambito dei supporti nervosi, ruolo fondamentale è attribuibile al sistema nervoso autonomo, nei suoi versanti parasimpatico e simpatico. Sistema nervoso parasimpatico:

i parasimpatico-mimetici (pilocarpina) provocano la contrazione del muscolo ciliare e del muscolo sfintere dell'iride provocando un aumento del deflusso trabecolare.

Sistema nervoso simpatico:

i recettori beta-2 sono localizzati nell'epitelio non pigmentato dei corpi ciliari e la loro stimolazione stimola la sintesi di AMPc con conseguente aumento della produzione di acqueo. Non agiscono sul deflusso.

I recettori alfa-1 sono localizzati a livello dei vasi, del muscolo dilatatore dell'iride e del muscolo di Muller delle palpebre. I recettori alfa-2 presentano due localizzazioni principali: a livello presinaptico e nei corpi

ciliari (NPE). La stimolazione dei primi ha un effetto simpatico-litico con diminuzione di liberazione di noradrenalina. La stimolazione dei secondi provoca diminuzione di AMPc con diminuzione della produzione di acqueo. La stimolazione degli alfa-2 provoca inoltre un incremento del deflusso uveosclerale (ciò è vero però solo per alcuni tipi di agonisti che stimolano solo la sottopopolazione alfa-2-A).

Sistema dopaminergico:

è stata segnalata la presenza di recettori DA-1 a livello dei corpi ciliari. La loro stimolazione provoca aumento di produzione dell'umore acqueo. Sembra, invece, che la stimolazione dei recettori DA-2 provochi diminuzione di produzione di acqueo, agendo sulla membrana presinaptica delle fibre simpatiche periferiche.

### **1.1.9 CLASSIFICAZIONE**

La particolare anatomia della struttura deputata al deflusso e le sue alterazioni ci permettono di classificare il glaucoma in più modi:


- Primario.
- Secondario: dovuto ad una particolare patologia oculare o sistemica.

Il più interessante è il glaucoma primario che, da un punto di vista patogenetico si divide in:

- Glaucoma ad angolo aperto.
- Glaucoma ad angolo chiuso.
- Glaucoma congenito.

### **GLAUCOMA AD ANGOLO APERTO**

Rappresenta la forma più frequente.

-  Con riduzione del deflusso di umor acqueo

- Primario
  - Cronico semplice
  - A bassa tensione
- Secondario
  - Blocco pre-trabecolare
  - Blocco trabecolare
  - Blocco post-trabecolare

## GLAUCOMA AD ANGOLO CHIUSO

### Con blocco pupillare

- Primario: Può essere intermittente, acuto, cronico.
- Secondario: Da aumento del volume del cristallino, da sinechie posteriori, da miotici, da pseudofachia con vitreo in camera anteriore.

### Senza blocco pupillare.

- Primario:cosiddetta iride a plateau.
- Secondario: a sinechie angolari per precedente blocco pupillare, riduzione di profondità della camera anteriore, neovascolarizzazione angolare, infiammazioni.

## GLAUCOMA CONGENITO

Nella accezione più stretta del termine, tende ad indicare una patologia caratterizzata da malformazioni congenite a livello dell'angolo irido-corneale. Di fatto tale patologia può essere definita:

### Primaria.

### Secondaria a malattie quali il retinoblastoma, fibroplasia retrolentale oppure secondaria ad anomalie congenite quali la microcornea, nanofalmo, disgenesia angolare (S. di Axenfeld, S. di Peter).

Verrà focalizzata l'attenzione sul glaucoma ad angolo aperto.

Come già detto la via di deflusso trabecolare è rappresentata da una struttura, il trabecolato appunto, formato da lamelle connettivali. Il sistema trabecolare sclerocorneale è costituito da un intreccio di sottili fasci di fibre collagene che delimitano lacune comunicanti tra loro e con la camera anteriore. L'umor acqueo prende la via del sistema trabecolare, penetra all'interno del seno venoso della sclera o canale dello Schlemm e viene infine drenato dalle vene episclerali.

Altra via di deflusso è rappresentata dal deflusso uveo-sclerale, che rappresenta però solo il 10% del deflusso totale. Bill e Inomata hanno dimostrato in tempi e modi diversi che l'umor acqueo non attraversa solo il trabecolato, ma anche il muscolo ciliare andando verso gli spazi sovraciliari e sovracoroidei, poi passa verso gli spazi episclerali e da qui alle vene episclerali. Tale sistema di deflusso si mantiene costante per  $IOP > 4$  mmHg a differenza del precedente che è pressione-dipendente. Inefficace invece per pressioni inferiori.

Pertanto alla base di questa malattia stanno in primis lesioni al sistema di deflusso, considerando il solo glaucoma ad angolo aperto, e il danno al nervo ottico ne è diretta conseguenza.

Questo ostacolo al deflusso deriva da un:

- blocco pre-trabecolare, per fibrosi, membrane cicatriziali etc.,
- blocco trabecolare da un restringimento degli spazi intertrabecolari o da ostruzione iuxtacanicolare per deposito di collagene, collasso del canale per degenerazione delle cellule endoteliali, fusione di trabecole, o per intasamento da parte di cellule neoplastiche, emazie,
- blocco post-trabecolare per aumento pressorio all'interno delle vene episclerali per fistola carotido-cavernosa, tumore retrobulbare , etc.

### **1.1.10 MECCANISMI DI DANNO**

Il glaucoma è associato ad alterazioni morfologiche, metaboliche e strutturali nella lamina cribrosa della testa del nervo ottico. La lamina cribrosa normalmente consiste in una struttura fatta di varie lamine di tessuto connettivo e canali attraverso i quali passano le fibre delle cellule ganglionari della retina. La struttura della lamina è fatta di vari tipi di collagene: elastina, proteoglicani, fibronectina e glicoproteine.

I cambiamenti associati al glaucoma includono compressione e sfondamento della lamina cribrosa, un incremento del contenuto di collagene della lamina stessa ed una diminuzione nella percentuale del rapporto collagene 3/ collagene 1/. L'elastina sembra diminuire con l'avanzare dell'età, così come la compliance (5).

Un danno vascolare, come in corso di aterosclerosi, presenza di vasculiti, etc. può essere concausa della degenerazione delle fibre nervose in corso di glaucoma, oltre ad essere una causa intrinseca di cecità, nella misura in cui viene ridotto il trasporto assoplasmatico a causa del ridotto apporto energetico e di ossigeno.

Questi fattori influiscono sullo stato di perfusione o di ossigenazione del sangue destinato a retina ma soprattutto al nervo ottico, indipendentemente dall'aumento della IOP. Anche l'apnea ostruttiva nel sonno sembra operare un effetto negativo in quest'ultimo modo.

Altri fattori sono anomalie delle attività enzimatiche delle pareti dei globuli rossi, fattori autoimmuni con correlazione per particolari aplotipi tipo HLA-DR3 HLA-B8, HLA-DRB, HLA-DQB e HLA-DQA1. Recentemente alcuni studi hanno messo in risalto come la presenza di Heat Shock Proteins suggerisca un meccanismo patogenetico immunomediato di



danno alla testa del nervo ottico e alla retina. Anche autoanticorpi contro glicosamminoglicani della testa del nervo ottico aumentano la suscettibilità della testa del nervo ottico ai danni. La mutazione di Gln368-stop è stata recentemente scoperta in alcuni casi di glaucoma ad angolo aperto primario ad insorgenza tardiva. Ossido nitrico ed endotelina sembrano ricoprire un ruolo non meno marginale nella patogenesi, così come il glutammato, il cui incremento indotto dal rialzo pressorio influisce sullo stress ossidativo. Miocillina, optineurina, sembrano associate rispettivamente al glaucoma ad angolo aperto e a quello normotensivo. Omocillina e Apolipoproteina E hanno una correlazione in via di studio. Una non precisata relazione con *Helicobacter Pylori* è stata di recente notata (6).

## 1.2 DIAGNOSI

Se l'attacco acuto di glaucoma inteso come glaucoma ad angolo chiuso ha una sintomatologia caratteristica, contraddistinta da dolore, fotofobia, aloni colorati intorno alle luci ed iperemia pericheratica, il glaucoma ad angolo aperto ha sintomatologia molto scarsa se non assente. Alla fine della fase conclamata compaiono deficit irreversibili del campo visivo come allargamento della macchia cieca, scotomi arciformi e contrazioni periferiche soprattutto nei settori nasali. Solo raramente possono comparire lacrimazione, astenopia, iperemia, senso di pesantezza agli occhi talora accompagnati da visione di aloni colorati intorno alle luci, ma solo per valori di IOP particolarmente elevati.

Per un lungo periodo dopo la diagnosi, l'unico segno è la riduzione del campo visivo, con inizio nel settore nasale inferiore e successivamente in modo progressivo si estende al settore nasale superiore, temporale inferiore, temporale superiore, fino a portare alla classica "visione tubulare". Ma il danno non si arresta qui; prosegue inesorabilmente fino ad interessare anche la visione centrale. A questo punto si può solo rallentare la progressione della malattia, ma non portare a "restitutio ad integrum" quando la malattia ha già esplicito un danno. Pertanto solo controlli periodici e procedure di screening possono interrompere il deterioramento visivo in una fase iniziale, quando il visus non è ancora definitivamente compromesso.

Lo strumento per rilevare un aumento della pressione intraoculare è il tonometro: esistono vari modelli. Il più usato è sicuramente il tonometro di Goldmann.

Altri strumenti per rilevare la IOP sono la Tono-pen, il Pulsair 3000, il tonometro di Pascal. Esistono anche altri sistemi come il pressure

phosphene tonometer e alcuni micro-sensori inseribili chirurgicamente attraverso la sclera a diretto contatto con la coroide, capaci di rilevare variazione della IOP.

La IOP all'interno della popolazione è rappresentabile come una curva gaussiana che ha come picco 15,5 mmHg. Valori più alti di questo si associano ad un aumentato rischio di glaucoma, con rischio <5% tra 21 e 25 mmHg e rischio del 40% tra 25 e 30 mmHg.

Se viene utilizzato il tonometro ad applanazione si hanno sottostime in pazienti con età inferiore a 10 anni; si hanno anche sottostime o sovrastime dovute allo spessore corneale, rispettivamente se la cornea è più sottile o più spessa del valore di riferimento normale di 520 micrometri. Una differenza di 10 micrometri nello spessore corneale porta a 0,5 mmHg di differenza di rilevamento pressorio. Anche variazioni nella lunghezza assiale sembrano variare la determinazione della IOP: un incremento di 1 mm di lunghezza porta ad un rilievo pressorio incrementato di 0,29 mmHg. Un intervento come la LASIK può però inficiare queste considerazioni nella misura in cui può causare la presenza di un film acquoso tra i lembi corneali.

La IOP varia in relazione alle fasi del giorno, in maniera circadiana, con picco pomeridiano: ciò è più accentuato in alcuni pazienti che in altri, portando ad un problema talvolta misconosciuto, la cui diagnosi deve avvalersi delle curve tonometriche.

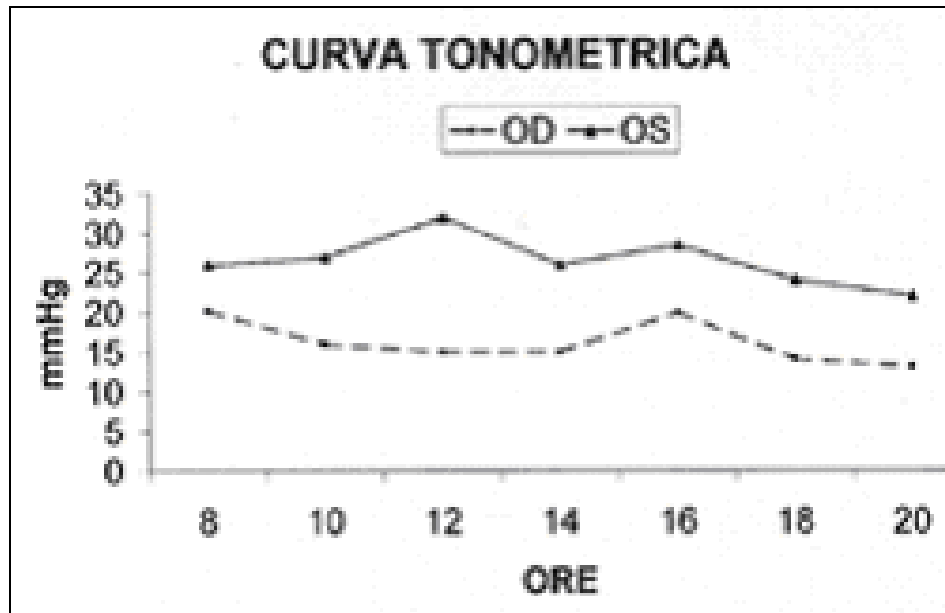


Figura 2: curva tonometrica che rispecchia le variazioni circadiane della pressione intraoculare.

La tonografia consiste invece nella misurazione della pressione intraoculare per alcuni minuti mentre l'occhio è sottoposto al peso del tonometro di Schiotz, in questo modo è possibile determinare quanto rapidamente decresce la pressione intraoculare e calcolare quindi il coefficiente di facilità di deflusso dell'umor acqueo. Anche le alterazioni papillari rappresentano un segno inequivocabile dell'avanzare della malattia. La diagnosi in questo caso può essere effettuata con vari strumenti: col più semplice oftalmoscopio, con la tecnica high-resolution photography o con lampada a fessura con lente a 90D, con lente di Goldmann, metodi soggettivi e non riproducibili. Metodi sicuramente più accurati sono l'HRT (Heidelberg retina tomograph o Confocal scanning laser Tomograph) tipo 1 e tipo 2, l'OCT (Optical Coherence Tomography), la polarimetria laser, il Rodenstock optic nerve head analyser.

L'OCT permette di misurare in vivo lo spessore delle fibre nervose. L'HRT permette una valutazione quantitativa della topografia retinica ed un

preciso follow-up di eventuali modificazioni topografiche; si rivela analisi di alta specificità, ovvero se il test è negativo si ha bassissima possibilità che il paziente sia glaucomatoso.

A seconda del tipo di glaucoma e dello stadio della malattia abbiamo vari reperti. Esistono differenti pattern:

- miopico: nel glaucoma a pressione normale, associato a emorragie
- senile sclerotico (legato all'età): nel glaucoma a pressione normale, associato ad atrofia peripapillare;
- escavazione diffusa: nel glaucoma ad alta pressione c'è escavazione diffusa; l'atrofia peripapillare è rara così come le emorragie;
- ischemico focale: nel glaucoma a bassa pressione; frequente nelle donne con tendenza vasospastica per es. emicrania etc.;
- misto.

All'esame oftalmoscopico il tipico segno del glaucoma ad angolo aperto ad alta pressione è l'escavazione della papilla ottica. In condizioni normali esiste una escavazione fisiologica. Tale escavazione viene definita tale se il rapporto escavazione papilla non eccede 0,3, anche se è possibile in condizioni di normalità, avere un rapporto anche di 0,7. L'escavazione viene valutata notando l'incurvamento dei piccoli vasi retinici nel momenti in cui passano al di sopra della papilla.

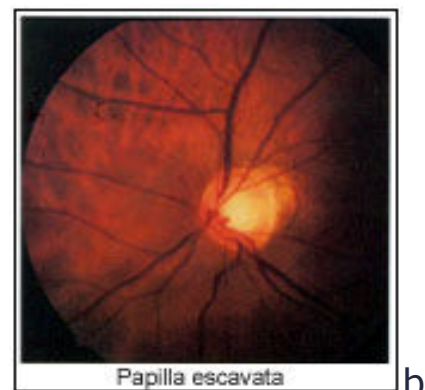
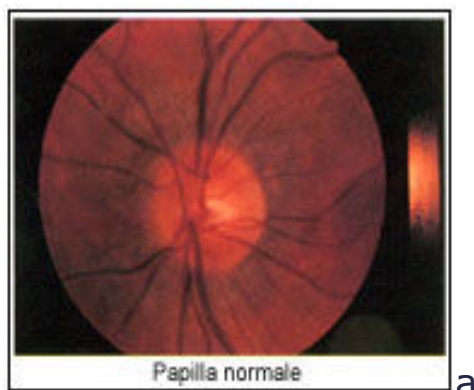


Figura 3: a. aspetto di una papilla normale all'esame del fundus oculi; b. papilla escavata nel paziente glaucomatoso.

Altri segni da valutare sono il fondo neuroretinico e l'eventuale presenza di incisure (nerve head notch).

La perimetria dà indicazioni sul campo visivo del paziente ed è pertanto un buon indice di danno della malattia glaucomatosa, la cui sensibilità però diminuisce in caso di miopia. La progressione dei difetti del campo visivo rimane un buon indice per valutare l'avanzamento del danno nel glaucoma, e tale progressione talvolta non si arresta nonostante si raggiunga un buon controllo pressorio mediante terapia medica. Tipici segni della riduzione del campo visivo sono gli scotomi: quelli precoci sono l'allargamento della macchia cieca, lo scotoma di Bjerrum, lo scotoma di Seidel, gli scotomi paracentrali isolati, quello tardivo è il restringimento concentrico progressivo delle isoptere. Uno dei più recenti test è inoltre il frequency doubling technology, test utilizzato per determinare anomalie nello strato delle cellule ganglionari magnocellulari, utile soprattutto nelle forme iniziali della malattia. Sembra essere il futuro per quanto riguarda lo screening precoce del glaucoma.

Esistono altri metodi per la determinazione dei danni al nervo ottico, non usati comunemente per la semplice diagnosi ma per approfondimento diagnostico: uno è la Scanning laser polarimeter (7) tecnica che utilizza le proprietà birifrangenti dello strato nervoso ed il principio della polarizzazione. Ha i vantaggi di non dover richiedere dilatazione pupillare e di essere indipendente dagli errori di rifrazione.

La Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) è una moderna metodica che permette di misurare lo spessore delle fibre nervose. L'esame, non invasivo, sfrutta la capacità di un raggio di luce laser di essere riflesso in

maniera diversa a seconda della quantità di fibre nervose presenti e consente quindi un dettagliato giudizio clinico sullo strato anatomico maggiormente affetto nel glaucoma. Il fatto che sia possibile osservare e misurare in vivo le fibre, prima che esse convergano per formare il disco ottico, giustifica l'utilità dell'OCT nella diagnosi precoce e nel follow-up della patologia glaucomatosa.

L'Heidelberg Retina Tomograph (HRT) è un microscopio a scansione laser confocale utilizzato per l'acquisizione e l'analisi di immagini tridimensionali del segmento posteriore. Consente una valutazione quantitativa della topografia retinica ed un preciso follow-up di eventuali modificazioni topografiche. Una delle tante applicazioni cliniche di routine dell'HRT, ma forse la più importante, è l'analisi topografica della testa del nervo ottico in pazienti affetti da glaucoma. Per acquisire una serie di immagini digitali confocali, un raggio laser viene focalizzato sulla retina. Viene poi eseguita una scansione sequenziale bidimensionale della retina mediante una riflessione periodica del raggio laser mediante degli specchi oscillanti. In seguito viene misurata la quantità di luce riflessa da ogni punto. Il sistema ottico confocale permette di misurare solo la luce riflessa da un piano focale prestabilito mentre tutta la luce fuori fuoco viene eliminata. Viene quindi realizzata un'immagine bidimensionale che rappresenta una sezione ottica della retina effettuata secondo un piano prestabilito.

Acquisendo una serie di sezioni ottiche di questo tipo, ognuna ottenuta focalizzando il laser su un piano retinico diverso, e sovrapponendo le singole immagini bidimensionali, si può creare un'immagine finale tridimensionale. Viene poi calcolata in ogni punto l'altezza della superficie retinica dalla distribuzione della luce riflessa nell'immagine tridimensionale. Ne risulta un'immagine visualizzata come una topografia

che permette di descrivere quantitativamente le caratteristiche tridimensionali della retina. Misurazioni fatte dall'operatore permettono di calcolare semplicemente distanze ed altezze nell'immagine ottenuta. Il software dell'apparecchiatura consente di paragonare differenti immagini dello stesso paziente acquisite in tempi diversi e di ottenere una mappa dei cambiamenti topografici che sono avvenuti nell'intervallo di tempo tra i test diagnostici. Ciò permette di valutare più accuratamente la progressione del glaucoma.

Misure della testa del nervo ottico fatte dall'HRT correlano con le altre misurazioni e con la perimetria, anche se ai margini del disco questa corrispondenza sembra variare. Inoltre tale metodo può fallire nel determinare casi con danno anche grave, e non è auspicabile come metodica di screening al momento. Lo spessore dello strato nervoso, così misurato, sembra essere correlato con lo spessore misurato con metodi istologici. Esiste una differenza quantitativa tra occhi normali, glaucomatosi, con ipertensione determinata dall'età. Il volume dello strato nervoso peripapillare misurato con le tecniche anzidette può essere utile per differenziare individui normali, pazienti con glaucoma ad angolo aperto, pazienti con glaucoma a pressione normale e pazienti con ipertensione oculare. Importante è considerare l'età, le dimensioni del disco ottico e lo stato rifrattivo corneale.

L'ERG, l'elettroretinogramma (8) è la risposta bioelettrica retinica ad uno stimolo visivo sia esso costituito da un flash di luce stroboscopica o da un monitor televisivo in cui sono presenti barre o scacchi bianchi e neri che si alternano in modo cadenzato nel tempo (pattern). L'ERG da flash è espressione della funzionalità degli strati retinici più esterni (epitelio pigmentato e fotorecettori), mentre l'ERG da pattern (PERG) è generato dagli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari). I potenziali



Evocati Visivi (PEV) si definiscono invece come le variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale evocati da stimoli visivi.

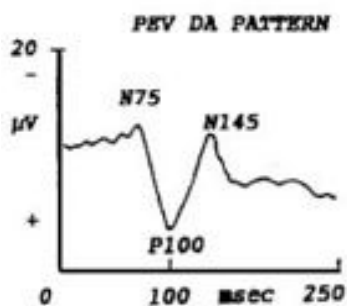
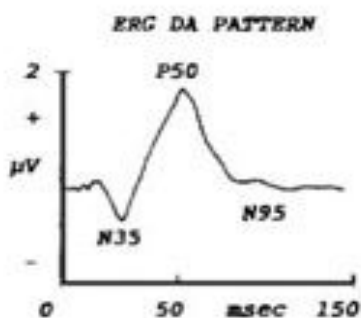
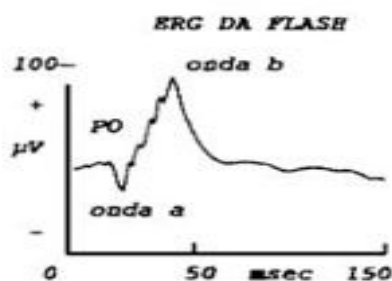


Figura 4: tracciati elettroretinografici e potenziali evocati visivi.

Alterazioni particolari dei tracciati (aumento del tempo di latenza e la riduzione di ampiezza delle varie onde del PEV ) sono suggestive di glaucoma che non si è ancora spiegato clinicamente. La tabella di seguito illustra le principali alterazioni:

TIPO	GENERATORI	TIPO DI RISPOSTA	PARAMETRI	GLAUCOMATOSI
<i>ERG da flash</i>	<i>Retina esterna (Ep. pigmentato- fotorecettori, cell. Bipolari, cell. Amacrine)</i>	onda a onda b onda c Potenziali Oscillatori (PO)	tempo di latenza onde a e b, ampiezza onda b, ampiezza dei PO	Tempo di latenza onde a e b e ampiezza onda b nei limiti della norma; ampiezza dei PO ridotta solo negli stadi più avanzati
<i>ERG da Pattern (PERG)</i>	<i>Retina interna (cellule e fibre ganglionari)</i>	PERG transiente: onde N35, P50 e N95 PERG steady- state: onda sinusoidale	PERG transiente: tempo di latenza onde N35, P50 e N95 e ampiezza N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: ampiezza e fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)	PERG transiente: aumento del tempo di latenza onde N35, P50 e N95 e riduzione delle ampiezza N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)
<i>ERG Focale</i>	<i>Strati retinici interni (2P) ed esterni (1F) della regione maculare</i>	Onda sinusoidale	ampiezza e fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica, 2P) o della stessa frequenza rispetto a quella di stimolazione (I armonica , 1F)	riduzione di ampiezza e ritardo della fase della 2P e della 1F
<i>PEV</i>	<i>Corteccia visiva (funzionalità delle intere vie ottiche)</i>	PEV transiente: onde N75, P100 e N145 PEV steady- state: onda sinusoidale	PEV transiente: tempo di latenza onde N75, P100 e N145 e ampiezza N75-P100 e P100-N145 PERG steady-state: ampiezza e fase della II armonica	PEV transiente: aumento del tempo di latenza onde N75, P100 e N145 e riduzione delle ampiezza N75-P100 e P100-N145 PEV steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della II armonica
<i>PEV + PERG</i>	<i>Vie ottiche postretiniche</i>	PEV + PERG	Tempo retino-corticale (TRC): differenza tra i tempi di latenza P100 del PEV e P50 del PERG	TRC aumentato proporzionalmente alla riduzione di ampiezza del PERG

L'Ocular Blood System OBF (9) è un recente sistema che permette di studiare il flusso ematico oculare. Questa apparecchiatura è stata impiegata per lo studio di numerose patologie oculari: retinopatia diabetica, retinite pigmentosa, malattie oculari dovute a stenosi carotidee, le arteriti temporali (A. di Horton). Ma è nella malattia glaucomatosa, soprattutto quelle forme con probabile genesi vascolare come il glaucoma a pressione normale, che l'OBF ha trovato il maggior impiego sia per la diagnosi che per la verifica degli effetti della terapia, farmacologica o chirurgica, e sulla progressione della malattia.

L'ultrabiomicroscopia (UBM) (10) è una forma particolare di ecografia ad altissima risoluzione, attualmente limitata alla parte anteriore dell'occhio. È in grado di fornire informazioni molto dettagliate delle strutture dell'angolo

fondamentali per la diagnosi e differenziazione di numerose forme di glaucoma: glaucoma pigmentario, glaucoma maligno, glaucoma ad angolo stretto o chiuso, iris-plateau, glaucoma da intumescenza del cristallino, etc. Inoltre è di fondamentale importanza per l'evidenziazione e la differenziazione di processi tumorali o cisti dell'iride e dei corpi ciliari.

## **1.3 TERAPIA DEL GLAUCOMA**

La terapia ha ovviamente lo scopo di ridurre la IOP. Secondo le recenti linee guida non esiste una pressione target da raggiungere uguale per tutti: è il clinico a scegliere sulla base di vari parametri, primo fra tutti le condizioni del paziente, sia per quanto riguarda l'ambito prettamente oculistico che per quanto riguarda il lato internistico.

La terapia del glaucoma si serve di tre

### **1.3.1 CENNI DI TERAPIA MEDICA**

Per controllare la dinamica dell'umore acqueo e la pressione intraoculare dell'occhio glaucomatoso si può agire in vari modi:

- riducendo la secrezione dell'umore 'acqueo (beta-bloccanti, inibitori dell'anidasi carbonica, alfa-2-agonisti);
- aumentando il deflusso trabecolare (miotici, epinefrina);
- aumentando il deflusso uveo-sclerale (analoghi delle prostaglandine);

La pressione intraoculare può essere abbassata con: a) farmaci; b) trattamento laser; c) chirurgia. L'ordine nel quale queste possibilità vengono utilizzate può variare da un medico all'altro; gli oculisti, infatti, hanno opinioni non sempre concordi sulla terapia di scelta, in particolare su quella che deve costituire la “prima linea di difesa.” Nella maggior parte dei casi si inizia con la terapia medica per cercare di ricondurre la IOP a valori normali, se però questa non funziona, in genere si ricorre all'intervento chirurgico. Esistono tuttavia altre scuole di pensiero che, come prima scelta, adottano la chirurgia, e fanno ricorso alla terapia

medica nel caso in cui la prima non abbia avuto successo. Un altro gruppo di oculisti preferisce il trattamento laser come forma iniziale di terapia. I dati statistici dimostrano che la prognosi del campo visivo è leggermente migliore se la riduzione della IOP è stata ottenuta con la terapia chirurgica piuttosto che con un trattamento medico puramente conservativo. Tuttavia, in genere, si preferisce iniziare ad abbassare la IOP con il trattamento farmacologico piuttosto che con quello chirurgico per evitare i rischi ad esso associati

Quale riduzione della IOP ci si può attendere dalla terapia medica? E' corretto presumere una diminuzione della IOP rispetto alla linea di base con:

- monoterapia: circa il 25%;
- terapia associata: circa il 35%;
- massima terapia medica (associazioni farmacologiche multiple): circa il 40%.

I farmaci utilizzati sono:

- beta bloccanti;
- inibitori dell'enzima anidrase carbonica;
- analoghi delle prostaglandine;
- alfa-2 agonisti;

## 1.4 LA CHIRURGIA DEL GLAUCOMA

La chirurgia del glaucoma trova la sua indicazione nel momento in cui la massima terapia farmacologica tollerabile si dimostra inefficace: ci sono pazienti che per il loro particolare stato clinico e per gli effetti collaterali dei farmaci anzidetti non possono avvicinarsi completamente alla terapia farmacologica.

La chirurgia risulta comunque indicata in presenza di:

- Danno progressivo al nervo ottico.
- Perdita progressiva del visus.
- Elevata pressione intraoculare.
- Storia di occlusione dell'arteria centrale della retina secondaria ad aumento della IOP.
- Scompenso cardiaco, aritmie che impediscono l'uso dei farmaci
- Più lunga aspettativa di vita.

I primi interventi per abbassare la IOP si devono a Sir William Mackenzie e Desmarres i quali raccomandarono punture corneali a questo scopo.

La chirurgia del glaucoma nasce con uno dei padri dell'oculistica, Von Graefe, il quale nel 1856 esegue una iridectomia ad un paziente affetto da glaucoma, e ciò fu pubblicato due anni dopo, nel 1859.

Da allora l'iridectomia diventò il classico intervento per il glaucoma ad angolo chiuso. In seguito altri interventi furono sviluppati: la trapanazione corneo-sclerale di Heliot (1925), l'iridencleisis di Holth (1932), l'iridosclerotomia di Lagrange (1937), e l'iridectomia filtrante di Scheie (1956). Queste tecniche portavano a buoni risultati ma le complicanze erano molto frequenti: queste erano rappresentate da ipotono, sinechie anteriori e posteriori, distacco di coroide, scompenso endoteliale ed

endofalmitite. Solo l'uso del microscopio operatorio ha permesso di diminuire l'incidenza di queste complicazioni, ma non di scongiurarle totalmente, trasformando la chirurgia del glaucoma nella microchirurgia del glaucoma, più nello specifico nella chirurgia dell'angolo camerulare. La vera rivoluzione si ha con Cairns nel 1968 che in questa data descriveva un intervento, la trabeculectomia, aprendo la strada agli interventi di filtrazione protetti da lembo sclerale, che diventerà l'intervento più praticato al mondo da lì a poco, affiancato solo ora da altre metodiche più sofisticate, quali la viscocanalostomia e la sclerectomia profonda.

#### **1.4.1 LA TRABECULOPLASTICA LASER**

È una tecnica parachirurgica ideata da Wise e Witter nel 1979. Diversi tipi di laser sono stati utilizzati, dallo Xenon al Krypton, dal Argon al Nd-YAG, dai Diodi agli Eccimeri con diverse finalità e diverso meccanismo d'azione. Alcuni di questi trattamenti sono stati abbandonati, altri rivestono tuttora un ruolo di primaria importanza nel panorama delle terapie parachirurgiche. Nello specifico, la trabeculoplastica laser viene eseguita utilizzando un laser ad Argon (più comune), o un laser a diodi ed una lente gonioscopica a contatto, più frequentemente la tre-specchi di Goldmann. Sono stati ipotizzati vari meccanismi d'azione. Secondo la teoria più accreditata, l'effetto termico indotto dagli spots laser sarebbe responsabile della messa in tensione dell'anello trabecolare, con conseguente stiramento ed allargamento delle maglie trabecolari e/o del canale di Schlemm. Secondo altre teorie, invece, il laser innescerebbe dei cambiamenti fisiologici nell'attività delle cellule endoteliali tali da incrementarne la

componente fagocitaria, o aumentare la replicazione cellulare nel trabecolato.

La trabeculoplastica selettiva (Q-switched) è una nuova tecnica che permette di risparmiare il resto dell'architettura trabecolare, e sembra essere meno legata alle complicità dell'ALT, quali Tyndall, aumento della IOP, microemorragie, sviluppo di sinechie, anche se fornisce risultati sovrapponibili all'ALT.

#### **1.4.2 LA TRABECULECTOMIA**

Trabeculectomia e trabeculotomia sono basate sul principio che la resistenza al deflusso deriva maggiormente dal trabecolato e dalla parte interna del Canale dello Schlemm. Grant dimostrò in occhi enucleati che il 75% della resistenza al deflusso può essere eliminata tramite trabeculectomia o trabeculotomia. La prima trabeculectomia sperimentale con sportello sclerale fu fatta da Sugar nel 1960-61, inizialmente su occhi della banca degli occhi e poi in vivo prima di un intervento di estrazione di cristallino per cataratta. Nel 1968 Cairns descrisse l'intervento di trabeculectomia: la tecnica prevede l'asportazione di un tassello sclero-corneale limbare profondo comprendente anche parte del trabecolato. Si crea così una via di deflusso, ricoperta da sclera e congiuntiva in comunicazione con la camera anteriore. Lo sportello sclerale e la relativa sutura permettono un più modulato deflusso dell'umor acqueo mediante regolazione.



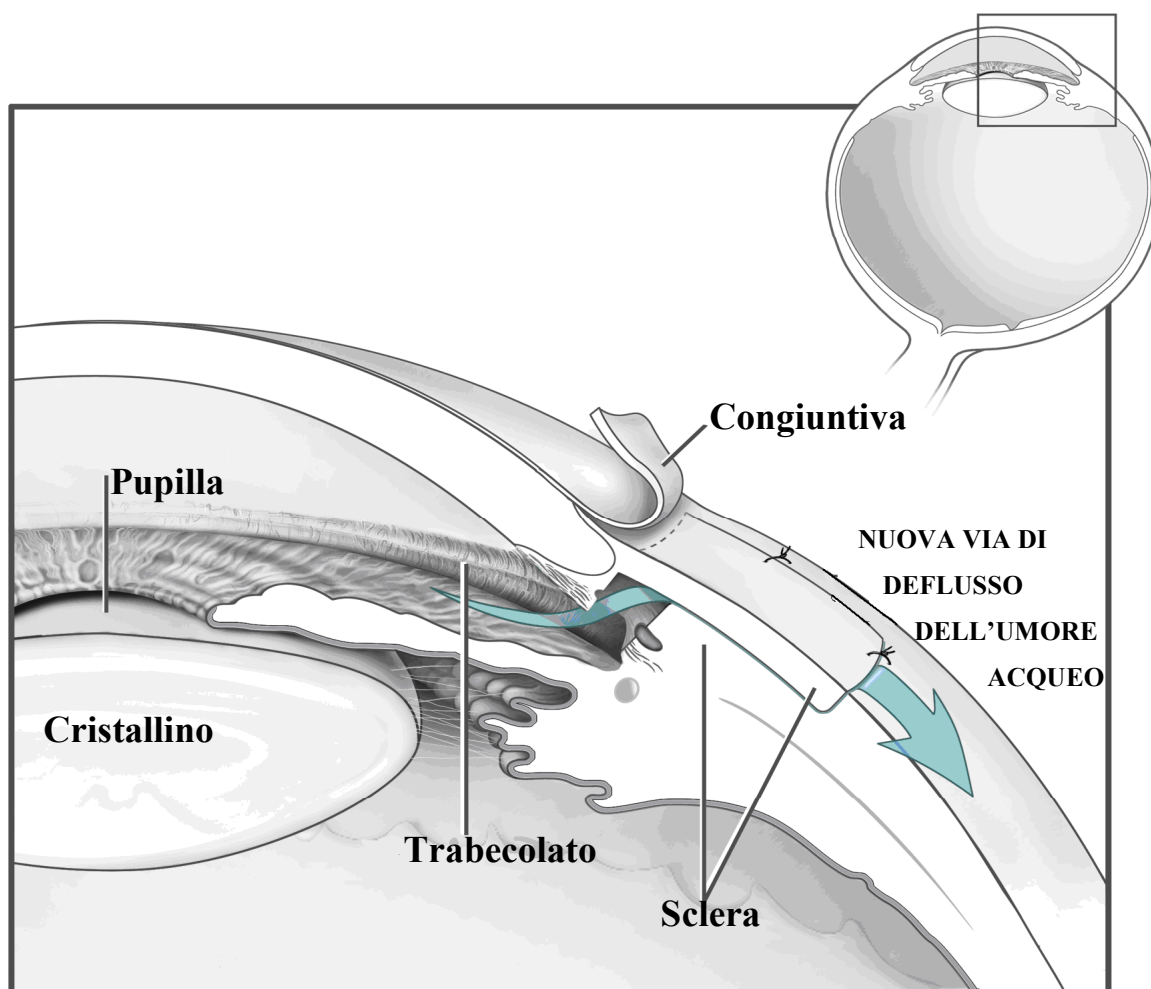


Figura 5: meccanismo di deflusso dell'umore acqueo dopo chirurgia filtrante perforante.

Il successo della trabeculectomia sembra correlato al tipo di glaucoma. Pazienti con glaucoma neovascolare, traumatico, pediatrico od uveitico hanno in genere i peggiori risultati. Solo l'utilizzo di mitomicina C e 5-FU sembra migliorare il risultato. Altre condizioni come chirurgia congiuntivale, trabeculoplastica laser e terapie antiglaucomatose diminuiscono la percentuale di successo. Sembra che queste condizioni abbiano come base anatomopatologica la proliferazione di fibroblasti e di cellule infiammatorie e i cambiamenti istologici nella congiuntiva e nel trabecolato associate alle terapie antiglaucoma. Questo spiega l'utilità degli antimetaboliti.

La micro-trabeculectomia è una nuova tecnica, che si ritiene sicura e riducente effettivamente la IOP. Nella microtrabeculectomia uno sportello

sclerale di circa 2 per 2 mm è esposto e viene creato un foro di 0,75mm tramite il “Kelly descemet membrane punch” o con le “forbici di Vannas” verso la camera anteriore. In seguito viene eseguita una iridectomia periferica. Questa procedura fistolizzante permette un buon controllo pressorio e pare associata a piccolissimi cambiamenti nell’astigmatismo, di poca importanza comunque in questi pazienti. Permette inoltre di evitare insulti alla Capsula di Tenone. Trabeculectomie nasali funzionano meglio di quelle temporali.

La mini trabeculectomia consiste nell’eseguire l’apertura di un lembo congiuntivale base fornice, sclerostomia a 1mm dal limbus, e tunnel sclero-corneale senza incisioni radiali. Questa tecnica sembra utile nel trattare alte IOP in occhi già operati a rischio di cicatrizzazioni. Nel caso però si utilizzi il lembo base fornice non è possibile utilizzare gli antimetaboliti intraoperatoriamente.

Dunque, un sportello sclerale così architettato permette di evitare un abbassamento o una abolizione della camera senza inficiare i risultati dell’intervento. Suture regolabili permettono di evitare l’ipotono e permettono il controllo della IOP e la formazione della bozza, uno spazio sottocongiuntivale, dal quale defluisce l’umor acqueo.

Le complicanze della trabeculectomia sono varie (13). Per quanto riguarda la bozza si può avere la cicatrizzazione e formazione di aderenze a livello del processo episclerale e della capsula di Tenone. Fattori che favoriscono questo sono la precedente chirurgia congiuntivale, il precedente trattamento con farmaci simpaticomimetici. Il fallimento della chirurgia in un occhio per la presenza di cicatrizzazione della bozza, suggerisce l’uso, nel controlaterale colpito da glaucoma, di antimetaboliti per evitare queste complicazioni. Varie tecniche chirurgiche vengono utilizzate per cercare di ripristinare il flusso, in caso di chiusura della bozza:

- il needling, in cui viene utilizzata una siringa da insulina e può essere iniettato 5- FU, BSS e anche aria.
- Trattamento laser "suture lysis".
- YAG laser con approccio gonioscopico.
- Bolle di gas perfluoropropano, che si comporta da spaziatore per 2-4 settimane.
- Massaggi oculari.
- Steroidi topici.
- Revisione chirurgica della bozza.
- Trattamento anti-glaucoma.

Non solo lo stress operatorio con lo shock del corpo ciliare, ma anche l'eccessiva filtrazione rappresentano la causa più frequente di un'altra complicanza della trabeculectomia, l'ipotonia. L'ipotonia si esplica sia come diminuzione della produzione dell'umor acqueo, sia ovviamente come aumentato deflusso per perdita di liquido dalla bozza. L'ipotonia può portare ad distacco di coroide o ad ipoema perchè diminuendo la pressione si ha una inversione di flusso ed il sangue va così in camera anteriore. L'ipotonia cronica può causare inoltre diminuzione del visus causata da cataratta, emorragia sovracoroidea e maculopatia da ipotono.

Vari sistemi sono stati utilizzati per trattare il leakage della bozza, tra i quali:

- lenti a contatto.
- YAG laser.
- Iniezione all'interno della bozza di sangue autologo.
- Iniezione di fibrina autologa.

La riparazione del leakage della bozza può essere effettuata tramite congiuntiva autologa e “prelievo dalla capsula di Tenone” dal sacco congiuntivale. Questo problema sembra molto comune visto l'utilizzo di antimetaboliti: è quindi necessario un adeguato trattamento. Anche far avanzare un lembo congiuntivale o l'utilizzo di una membrana amniotica possono rivelarsi sistemi utili.

Il significato di effettuare un'iniezione di sangue autologo venoso deriva dal fatto che questo instaura una reazione infiammatoria così che venga accelerato il processo riparativo.

Infezione della bozza ed endoftalmite sono state riportate in una percentuale che va dal 0,06% al 13%. In acuto sembrano legate all'infezione della bozza, la quale può evolvere in endoftalmite, soprattutto se la bozza è inferiore, se il paziente è diabetico, nero, sotto uso di antimetaboliti. Solo una tempestiva terapia medica può scongiurare l'evoluzione. Altro rischio è l'atalamia e l'impegno vitreale, che insieme a tutti gli altri fattori pregiudica la buona riuscita dell'intervento. Già citata, come motivo di insuccesso, la rapida cicatrizzazione della bozza, la quale è più frequente in giovane età, insieme ad una capsula di Tenone più spessa.

### **1.4.3 LA SCLERECTOMIA PROFONDA**

La sclerectomia profonda con o senza impianti (16) (17) è un intervento chirurgico non perforante, di recente utilizzato per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto.

Il primo a gettare le basi di tale intervento fu Epstein negli anni 50 in Sud Africa il quale notò per caso che, in pazienti sottoposti ad intervento di dissezione profonda di pterigio congiuntivale si otteneva un abbassamento della IOP. Si propose di ottenere mediante sclerectomia e successiva copertura con lembo congiuntivale un abbassamento della IOP in pazienti glaucomatosi, ma con risultati solo inizialmente soddisfacenti. Infatti la congiuntiva che ricopriva il sito della sclerectomia quando andava incontro a cicatrizzazione bloccava la filtrazione. Krasnov effettuò un intervento di sinusotomia che patì la stessa sorte dell'intervento di Epstein. Zimmermann ripropose in seguito l'intervento, ma solo grazie a Fyodorov e Koslov che abbiamo l'intervento attuale. Koslov notò però che dopo 6 mesi la IOP ritornava a valori originari. Questo lo portò ad elaborare uno strumento di collagene, che lasciasse libera l'area della sclerectomia e che permettesse la filtrazione.

L'intervento, consiste nell'apertura di un lembo congiuntivale, formazione di un lembo sclerale e scolpitura di un tassello sclerale, con formazione di una cavità intrasclerale. Viene rimossa la parte esterna del canale dello Schlemm e viene messa a nudo la membrana di Descemet integra, attraverso la quale l'umor acqueo defluisce nella cavità sclerale creata artificialmente, il cosiddetto lago sclerale che ha il fine di essere una camera di decompressione. Alcuni autori come Kozobolis preferiscono aggiungere, dopo l'apertura del flap congiuntivale, mitomicina C o 5-

fluorouracile sulla sclera e sotto la congiuntiva prima della creazione del lembo sclerale, nel tentativo di ritardare o evitare la cicatrizzazione sottocongiuntivale. Altri effettuano trattamenti con l'antimetabolita post-operatoriamente, se necessario, con iniezioni sottocongiuntivali.

Il significato di mantenere la membrana trabeculo-descemetica integra sta nel fatto che questa costituisce una sorta di freno al deflusso di umor acqueo, cosa che non avviene nella trabeculectomia, evitando l'ipotonia post-operatoria marcata e le complicanze ad essa connesse. Talvolta la membrana trabeculo-descemetica può presentare una aumentata resistenza al deflusso dell'umor acqueo, ab inizio oppure in seguito a fibrosi della membrana stessa , diversi mesi dopo l'intervento.

Per prevenire la chiusura del lago vengono usati vari materiali, quali il collagene, l'acido ialuronico reticolato (SK-GEL), il T-FLUX.

Studi confermano che la presenza di un impianto permette di mantenere la riduzione della IOP più a lungo. A livello di imaging (UBM) si nota che in laghi sclerali senza impianto la proliferazione fibroblastica procede velocemente, portando in breve tempo a completa cicatrizzazione.

Nei laghi con impianto invece, la cavità mantiene più a lungo le dimensioni originarie, a prescindere dal fatto che l'impianto sia riassorbibile o meno.

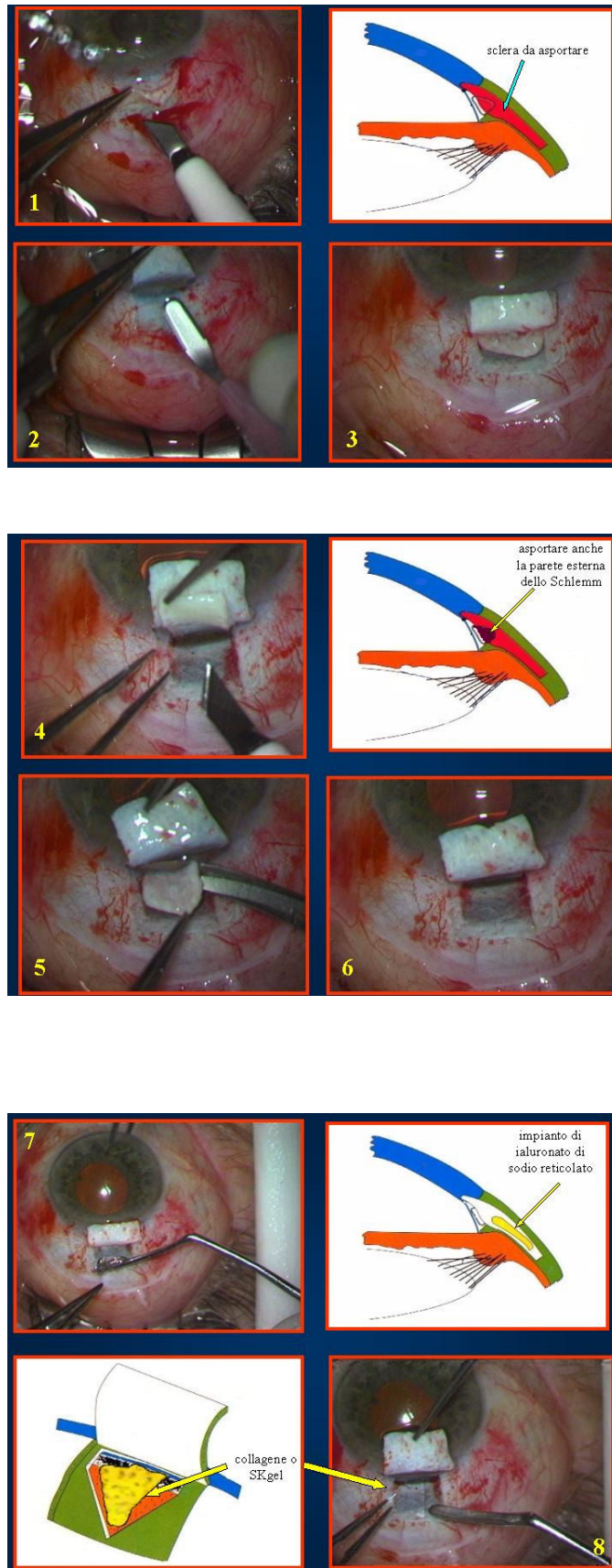


Figura 6: fasi dell' intervento di sclerectomia profonda.

È possibile convertire l'intervento di sclerectomia profonda in trabeculectomia se l'intervento ha come complicanza la rottura della membrana trabeculo-descemetica con penetrazione in camera anteriore: i risultati sono simili a quelli di una trabeculectomia, ma non le complicanze, più numerose nella conversione dell' intervento che nella trabeculectomia primitiva.

La sclerectomia profonda si presta bene anche in associazione a facoemulsificazione.

La sclerectomia profonda è una procedura con una bassa incidenza di complicanze (18), soprattutto rispetto alla trabeculectomia, e permette un buon controllo della IOP (19). Sembra inoltre meno afflitta da cambiamenti della rifrazione rispetto alla metodica perforante già citata, soprattutto per quanto riguarda l'astigmatismo (20). Sembra però che, se preceduta da ALT, la sclerectomia sia destinata ad un minor successo. Lo stesso vale se la sclerectomia è preceduta da un uso cronico di agenti topici, che sembrano attivare la popolazione fibroblastica sottocongiuntivale, compromettendo il risultato chirurgico. Dibattuto invece il risultato della sclerectomia profonda rispetto alla trabeculectomia in termini di abbassamento di IOP. A tal proposito la trabeculectomia sembra avere maggior successo, eccedendo frequentemente in una ipotonia post-operatoria, come discusso a proposito delle complicanze. Dovendo fare una stima di tutte le caratteristiche, dobbiamo considerare quale fardello di complicanze si trascini la trabeculectomia, e questo quindi fa sempre più orientare il chirurgo verso interventi molto meno cruenti, ma al tempo stesso efficaci, come la sclerectomia profonda con impianti.

Gli unici accorgimenti da ricordare in questa sede sono il fatto che gli interventi non perforanti non vanno mai eseguiti in angoli stretti o chiusi e



mai in angoli bassi: si ha infatti un effetto di “aspirazione” dell’iride verso il sistema di deflusso, e conseguente chiusura dell’angolo.

La principale caratteristica del decorso post-operatorio è la presenza della bozza congiuntivale, ovvero lo spazio deputato al deflusso dell’acqueo. Alla gonioscopia si può prendere visione di una linea trabecolare depigmentata e si nota il trabeculum più trasparente rispetto all’area non operata.

Alle manovre strumentali si rileva una riduzione della IOP significativa, almeno per quanto riguarda il primo periodo post-intervento. Questo è il segno di successo terapeutico, almeno a breve termine.

Una caratteristica degli interventi non perforanti è l’utilizzo delle goniopunture Yag laser in caso di ipertensione endoculare “tardiva”: come detto in precedenza (21), la membrana trabeculo-descemetica può presentare una aumentata resistenza al deflusso dell’umor acqueo, ab inizio oppure in seguito a fibrosi della membrana stessa. In questo caso può rivelarsi utile l’utilizzo delle goniopunture laser che vari studi dichiarano essere un efficace e sicuro trattamento della scarsa filtrazione attraverso la membrana trabeculo-descemetica.

Il buon risultato dell’intervento comunque viene dato da un esame del campo visivo a distanza di tempo dall’intervento. Questo deve dimostrare una stabilità del quadro rispetto agli esami precedenti, vista l’irreversibilità del danno, associata all’abbassamento della IOP. Il solo calo della IOP è essenziale ma non può essere considerato sufficiente, poiché il danno può continuare anche a pressioni più basse.

Le complicanze incontrate descritte in vari studi sono:

- ipoema, sangue in camera anteriore, per gli esiti dell’intervento;
- ipopion, materiale purulento in camera anteriore, per contaminazione batterica;

- distacco di coroide, visibile nella retina periferica con l'oftalmoscopio indiretto, conseguenza talvolta di ipotono;
- camera anteriore bassa, visibile alla biomicroscopia come contatto tra iride e cornea in periferia;
- opacità del cristallino, cataratta, per l'insulto subito durante l'intervento;
- iperfiltrazione;
- ipotono;
- penetrazione in camera anteriore e successiva conversione in trabeculectomia;
- ipertensione oculare, forse in risposta all'uso dei cortisonici;
- infiammazione in camera anteriore, "flare seen" alla biomicroscopia;
- endoftalmite post-chirurgica;
- edema maculare;
- fibrosi della bozza trattata con iniezioni sottocongiuntivali di 5-FU;
- bozza cistica;
- microulcerazioni o ulcerazioni corneali, da mettere in relazione all'uso di antimetaboliti;
- leakage della bozza trattato con lenti a contatto, YAG laser, iniezione all'interno della bozza di sangue autologo, iniezione di fibrina autologa;
- ectasia sclerale (23), probabilmente se il paziente è molto giovane e per lembo sclerale troppo sottile;
- sinechie iridee, se all'intervento di sclerectomia profonda segue l'utilizzo di goniopunture laser (24);

Varie tecniche sono utilizzate per evitare la chiusura della bozza, tra queste come nella trabeculectomia:

- il needling, in cui viene utilizzata una siringa da insulina e può essere iniettato 5- FU, BSS e anche aria.
- Trattamento laser "suture lysis".
- YAG laser con approccio gonioscopico.
- Bolle di gas perfluoropropano, che si comporta da spaziatore per 2-4 settimane.
- Massaggi oculari.
- Steroidi topici.
- Revisione chirurgica della bozza.
- Trattamento anti-glaucoma.

#### **1.4.4 LA VISCOCANALOSTOMIA**

La viscocanalostomia (14) iniziò i suoi primi passi in Sud Africa dove i pazienti di razza negra affetti da glaucoma godevano di modesti risultati con l'utilizzo della trabeculectomia (15). Il primo a descriverla fu Stegmann nel 1995. Come nella sclerectomia profonda l'esecuzione di un lembo sclerale superficiale è seguita dalla resezione di un lembo profondo, e viene scoperto il canale dello Schlemm. Una cannula sottile è utilizzata per iniettare sodio ialuronato (Healon GV) ad alta viscosità all'interno del canale. Il lembo viene richiuso e viene iniettato ancora viscoelastico (Healon GV) sotto il lembo per prevenire la chiusura del lago sclerale. La viscocanalostomia sembrerebbe avere meno successo della trabeculectomia per quanto riguarda l'abbassamento della IOP.

## **CAPITOLO 2**

### **LO STUDIO**

Il nostro studio riguarda una valutazione dello spessore maculare in pazienti operati di trabeculectomia e iridectomia e in pazienti operati di sclerectomia profonda, misurato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) e tomografia con laser confocale (HRT); in contemporanea viene misurata la profondità della camera anteriore mediante metodica non a contatto eseguita con IOL Master.

#### **2.1 TOMOGRAFIA CONFOCALE (HRT)**

Tecnica attualmente più frequentemente utilizzata nella pratica clinica e di ricerca, per lo studio della testa del nervo ottico.

Heidelberg Retina Tomograph (HRT) utilizza la scansione laser confocale, (diodo da 670 nm), che analizza tridimensionalmente la struttura in oggetto. La luce laser scansiona la retina in 24 millisecondi, utilizzando 32 scansioni ottiche sequenziali e bidimensionali, parallele al piano retinico ed equidistanti, a partire dalle porzioni più superficiali della retina (25-26). La acquisizione dell'immagine avviene attraverso la periodica deflessione del fascio laser per mezzo di specchi oscillanti, sfruttando la confocalità dell'apparecchio. Questa prevede che soltanto la luce riflessa da un definito

piano focale venga captata dal detector. Dunque la luce riflessa da ogni singolo punto del fondo oculare messo a fuoco ritorna verso il detector e determina la luminanza di un punto corrispondente sul monitor (pixel).

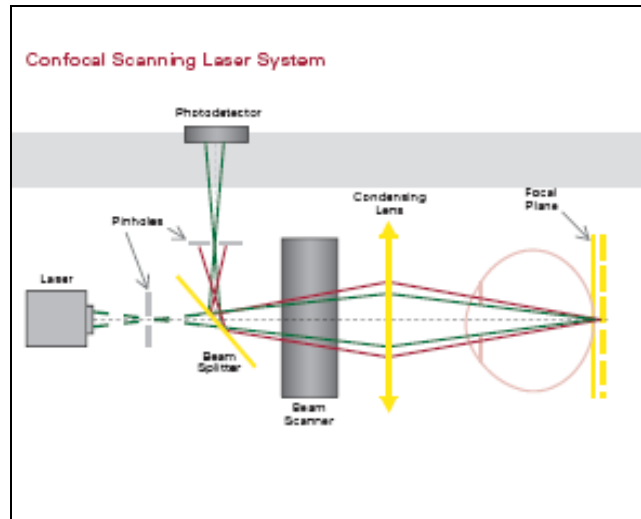


Figura 7: sistema di scansione laser confocale.

L'immagine media viene rappresentata sotto forma di due mappe, topografica e di riflettività.

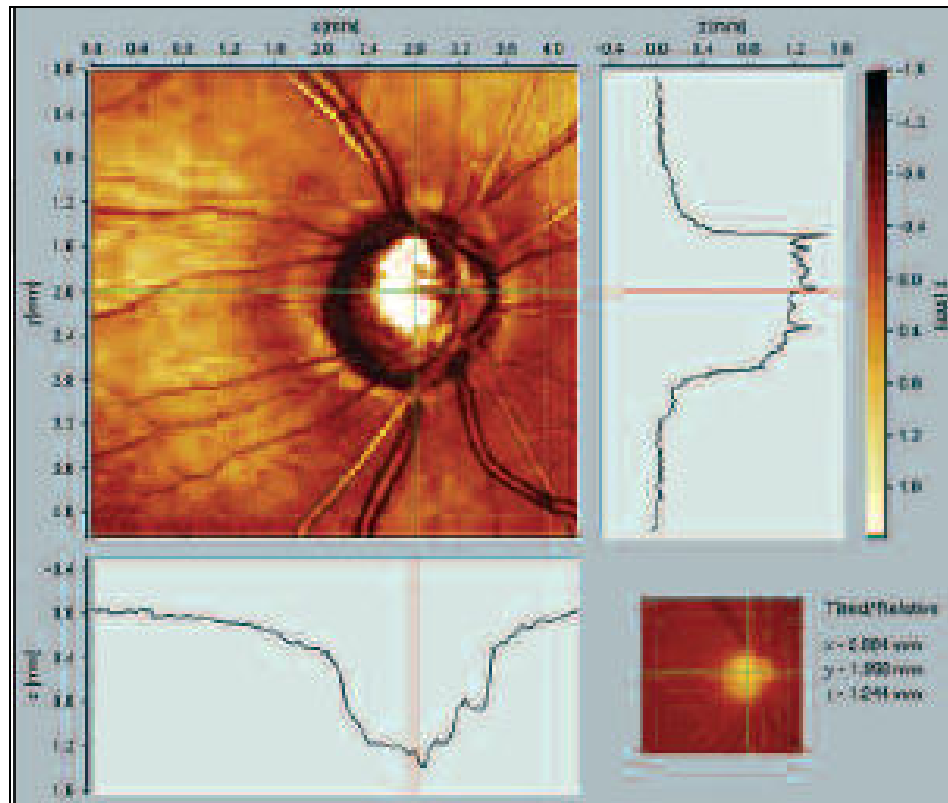


Figura 8: HRT, mappa topografica e mappa di riflettività.

Nella prima (immagine piccola, in basso) sono espressi con falsi colori i valori di profondità (pixel più chiari indicano zone più profonde), mentre nella seconda (immagine più grande, in alto) viene mostrato ogni pixel nella sua massima riflettività, indipendentemente dal piano in cui la fornisce (i pixel più chiari indicano zone più riflettenti). Le pile di immagini possono poi essere combinate per creare una immagine tridimensionale (3-D) topografica della retina.



Figura 9: immagine HRT tridimensionale della papilla ottica.

In sede di applicazione delle tecnologie per il glaucoma, l'HRT prende i dati da una pila 3-D di immagini tomografiche del nervo ottico e dello strato di fibre nervose della retina (RNFL), allinea le immagini e calcola le immagine topografiche 3-D della superficie della retina.

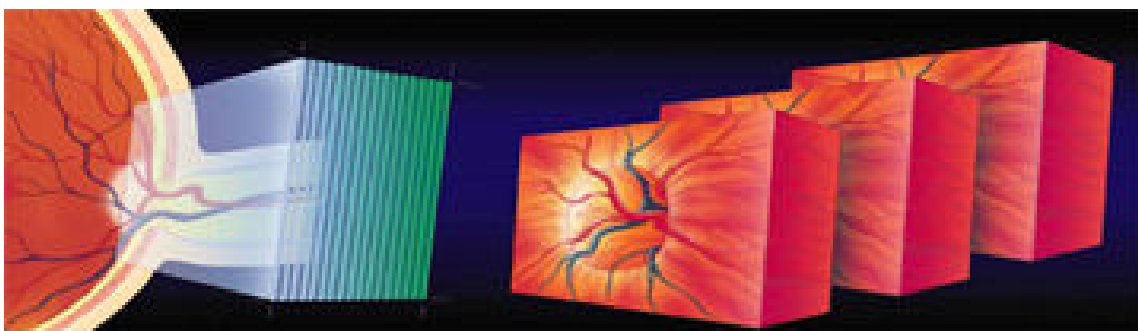


Figura 10: scansioni del piano retinico effettuate durante la tomografia confocale.

L'HRT opera scansioni della retina in 24 millisecondi, più veloce della maggior parte dei movimenti involontari degli occhi (movimenti microsaccadici si verificano in 30-50 millisecondi) e più velocemente dei

movimenti oculari volontari (macrosaccadi si verificano in 150 millisecondi o più). Ogni scansione è composta di 384 x 384 pixel per un totale di 147456 punti, che coprono 15 gradi settore della retina. Una buona analisi dell'immagine, richiede immagini di alta qualità (veloce scansione) e l'allineamento dell'immagine. Per costruire un unico esame, il software allinea una pila di singole scansioni. Ogni scansione viene esaminata per la qualità delle immagini e se non rientrano negli indici di qualità accettabile, la scansione viene scartata e l'immagine reimpostata. Tre serie di scansioni sono catturate automaticamente ad ogni acquisizione, fornendo la ridondanza dei dati. Le tre serie sono utilizzate per creare un' immagine finale composta per l'analisi.

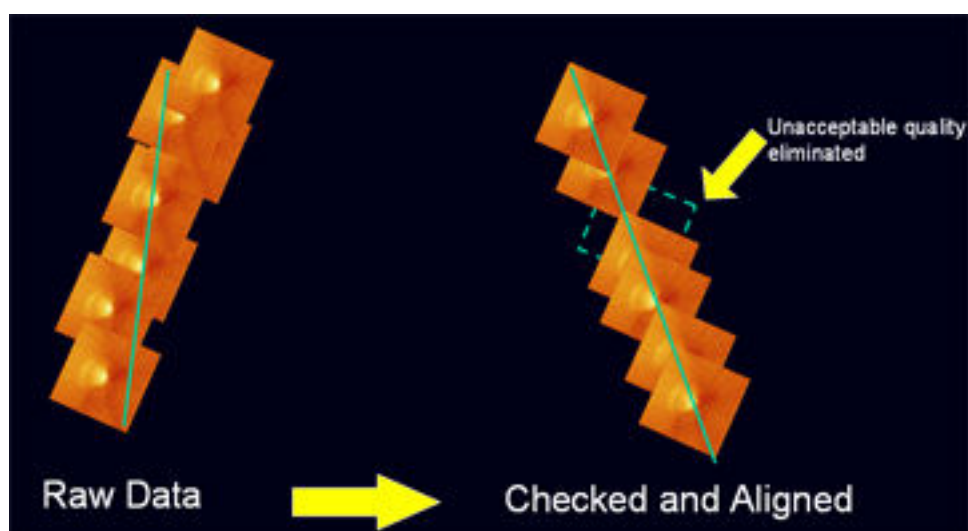


Figura 11: allineamento delle immagini ottenute dalle scansioni laser.

### **Valutazione dello Spessore retinico**

Questa tecnica di imaging, non invasiva, quantitativa e oggettiva, è sempre più frequentemente utilizzata anche per la valutazione dello spessore maculare, in relazione alla presenza di edema maculare, più spesso in pazienti diabetici. Le misurazioni dello spessore maculare con HRT Modulo Retina danno una mappa completa dell'area visualizzata senza



interpolazioni di dati. Attualmente, sia l'esame biomicroscopico del Fundus Oculi sia la stereofotografia, danno una valutazione soggettiva dell'ispessimento maculare, che rende particolarmente difficile distinguere lo sviluppo dell'edema maculare, dalle normali variazioni inter-individuali (27). Al momento è in uso una metodica HRT, HRT Modulo retina, che attraverso un Edema Map, identifica in maniera quantitativa e oggettiva la presenza di edema maculare. Il paziente deve fissare la mira luminosa e viene così identificato il centro della fovea. Dall'immagine topografica la macchina crea un cerchio a 2 mm di distanza dalla fovea. Il piano di riferimento viene posizionato nel punto più basso della retina calcolato a livello del cerchio. Tutto quello che si trova sopra il piano di riferimento va a costituire il volume retinico maculare.

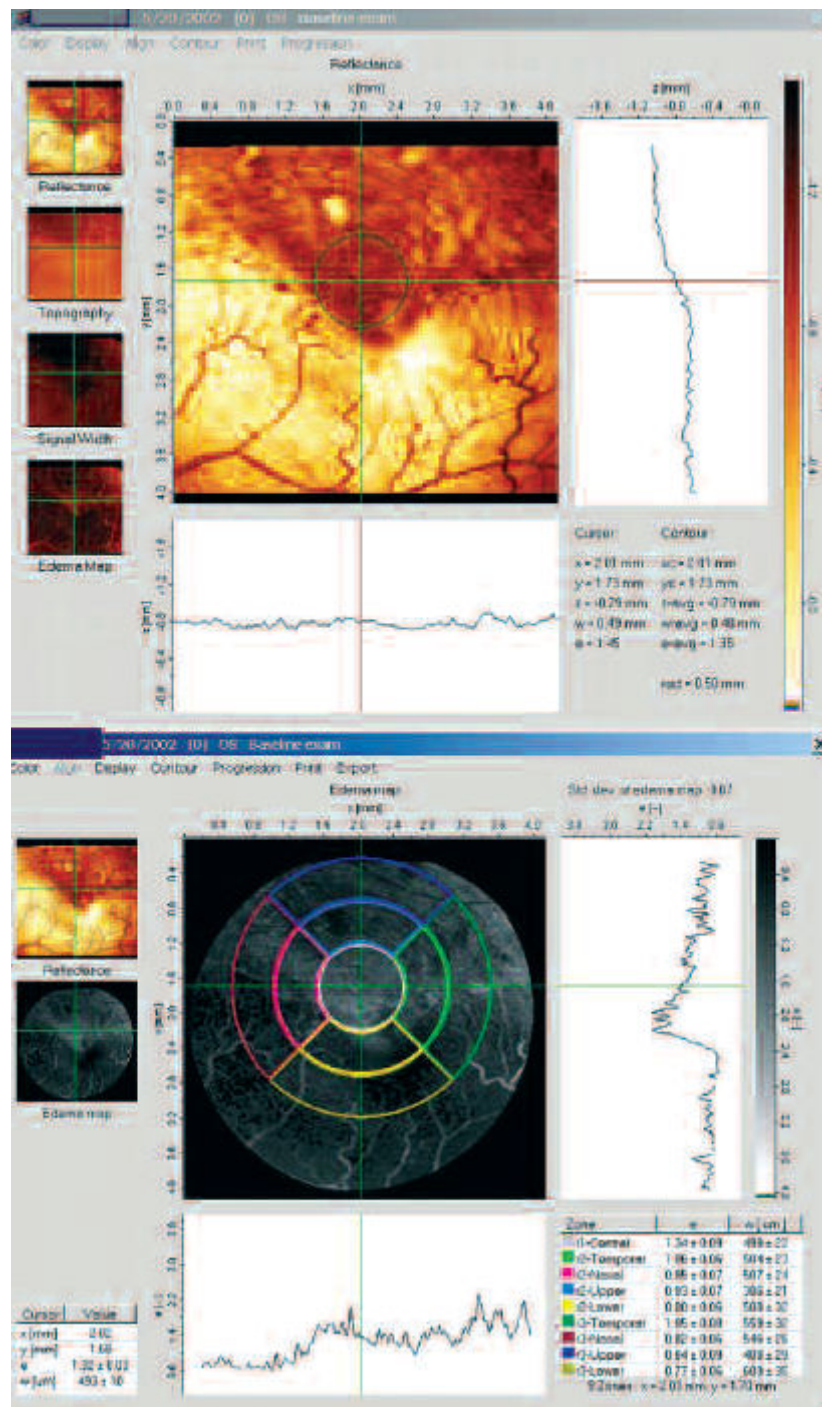


Figura 12: HRT.

L'HRT viene in tal modo utilizzato in maniera specifica per mappare lo sviluppo dell'edema maculare precoce in pazienti diabetici e la sua progressione. Tuttavia questa metodica può trovare importanti indicazioni

anche nell'identificazione e monitoraggio dell'edema maculare non diabetico.

## **2.2 TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA (OCT)**

L'OCT (tomografia a coerenza ottica) è una tecnica di imaging non invasiva, non a contatto in grado di fornire sezioni trasversali, ad alta risoluzione ottica della retina. La sua particolare capacità di rilevare con elevata accuratezza, i margini interni ed esterni delle scansioni acquisite, e di misurare la loro distanza (i.e. lo spessore retinico e maculare, come nel nostro caso), ha fatto dell'OCT un mezzo diagnostico sempre più popolare nella valutazione quantitativa dell' edema maculare.

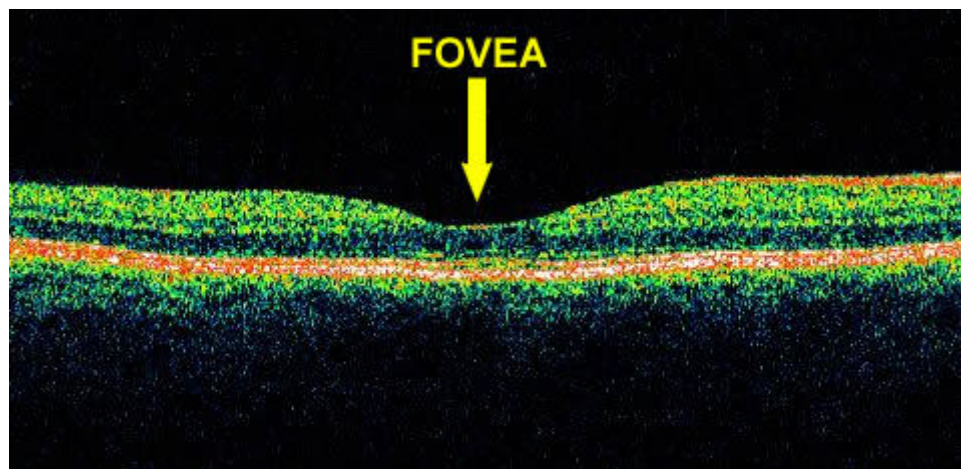


Figura 13: immagine della fovea ottenuta con il Tomografo a Coerenza Ottica (OCT).

I metodi tradizionali per stimare lo spessore maculare (i.e. la biomicroscopia alla lampada a fessura e la fotografia stereoscopica), sono qualitativi e soggettivi e non sono in grado di rilevare anche minimi ispessimenti della macula. È per questo motivo che necessitiamo di metodi che effettuano misurazioni quantitative, come l'OCT (28).

Le misurazioni dello spessore retinico possono essere ottenute automaticamente o manualmente, da una singola immagine lineare a sezione trasversale, attraverso il posizionamento manualmente selezionato, oppure generato automaticamente dal protocollo di mappaggio e visualizzato come un color-coded bidimensionale e una mappa numerica. Questo programma consente il mappaggio dello spessore retinico attraverso un disco del diametro di 6 mm, centrato sul punto di fissazione del paziente, e permette di individuare l'esatta posizione della macula e di quantificare l'area di ispessimento maculare.

Il programma utilizzato è il Fast Macular Thickness Mapping, che acquisisce linee radiali di 6x6 mm di 128 A-scan per linea in 1.92 secondi di scansione. Dunque lo spessore retinico è misurato ad un totale di 768 punti, lungo queste 6 linee intersecantesi.

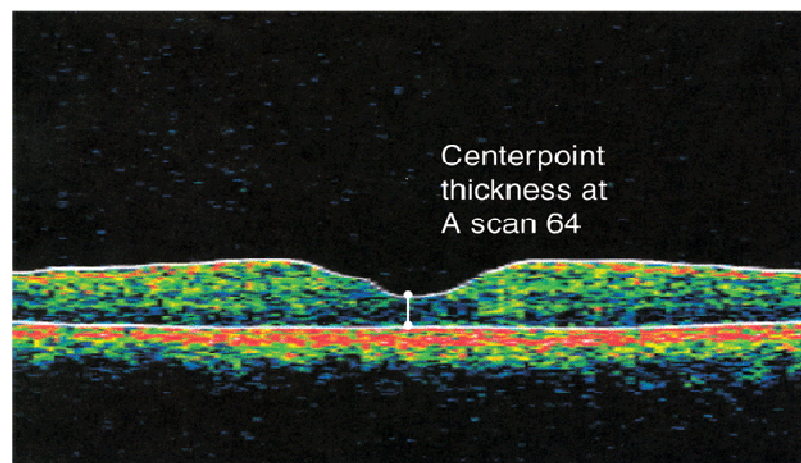


Figura 14: misurazione dello spessore maculare con OCT.

Per misurare i parametri maculari, l'OCT divide la macula in 3 regioni: un disco centrale del diametro di 500  $\mu\text{m}$ , un disco intermedio di 1000  $\mu\text{m}$  e uno esterno di 2000  $\mu\text{m}$ . Queste zone corrispondono rispettivamente alle aree foveale, perifoveale e parafoveale. Le aree intermedie ed esterne sono

suddivise da quattro linee nei quadranti superiore, nasale, inferiore e temporale che corrispondono alla classificazione ETDRS (29). L'inserzione di queste linee identifica il punto in cui lo spessore della retina foveale è misurato come la distanza tra la superficie retinica interna ed esterna ( Membrana limitante interna ed epitelio pigmentato retinico). Nella mappa retinica visualizzata all'OCT, sono evidenziati gli spessori retinici al polo posteriore : in bianco gli spessori superiori a 450  $\mu\text{m}$ , rosso da 350 a 450  $\mu\text{m}$ , arancione da 320 a 350  $\mu\text{m}$  , giallo da 270 a 320  $\mu\text{m}$ , verde da 170 a 250  $\mu\text{m}$ , blu inferiore a 170  $\mu\text{m}$ . La mappa retinica normale appare verde (200- 250  $\mu\text{m}$ ), quella foveale blu (170  $\mu\text{m}$ ).

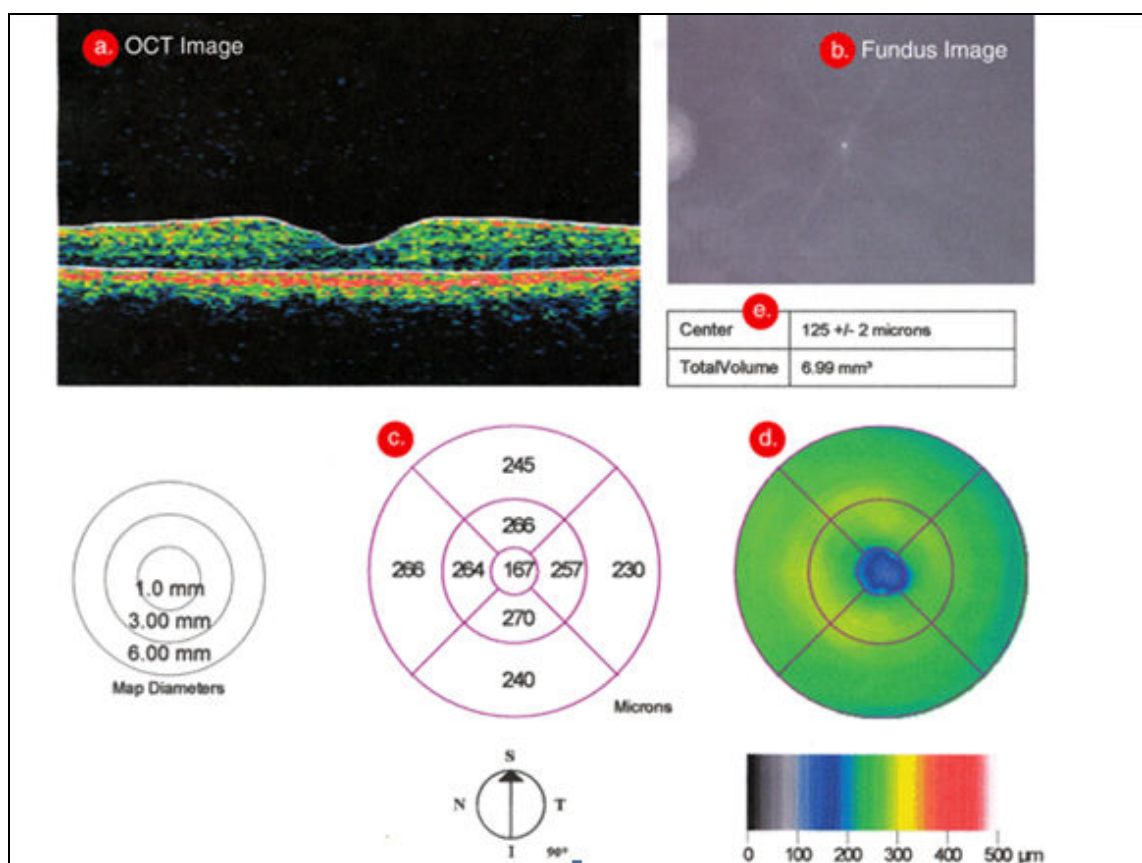


Figura 15: OCT.

## 2.3 BIOMETRIA OTTICA (IOL Master)

Con il termine Biometria si intende la misurazione dei parametri oculari, ovvero, raggio di curvatura corneale, lunghezza assiale del bulbo oculare (AL), profondità della camera anteriore (ACD). La biometria ottica può richiedere una metodica a contatto, o non a contatto.

IOL Master è una tecnica biometrica computerizzata non a contatto, che non richiede l'utilizzo di anestesia topica, con conseguente miglioramento della compliance del paziente, e prevenzione di abrasioni corneali e trasmissione delle infezioni (30). Oltre all'effettuazione della misurazione, con tecnica interferometria della lunghezza assiale del bulbo oculare sull'asse visivo, del raggio corneale, della profondità della camera anteriore, e del "Bianco- Bianco", consente anche di archiviare i dati su PC integrato con calcolo automatico dei dati relativi alla IOL.



Figura 16: biometro IOL Master.

È stato finora dimostrato che IOL Master ha una maggiore accuratezza rispetto ad altra tecniche biometriche, in quanto misura la lunghezza assiale dell'occhio lungo l'asse visivo, nel momento in cui il paziente

fissa durante la misurazione laser. In questo modo si evita che un allineamento impreciso tra asse misurato e asse visivo, dia erroneamente una lunghezza assiale maggiore, come accade utilizzando altre tecniche biometriche. È stato infatti dimostrato che alte ametropie, diametro della pupilla e stato accomodativo dell'occhio non influenzano la misurazione dell'asse. Inoltre come dimostrano gli studi clinici, IOL Master garantisce una perfetta riproducibilità della misurazione ottenendo risultati non operatore-dipendenti.

Quanto finora detto, dimostra che attualmente la biometria IOL Master è una tecnica utilizzata soprattutto nella chirurgia della cataratta, per predire con accuratezza, in fase preoperatoria, il potere della IOL e migliorare quindi i risultati di refrazione post-operatoria.

Quello che invece rientra nel nostro interesse è lo studio della profondità della camera anteriore (ACD). La profondità della camera anteriore con IOL Master viene interpretata come la distanza tra il vertice della cornea, e la porzione anteriore del vertice della lente dell'occhio (cristallino). Dunque il calcolo dell'ACD richiede l'immissione del valore del raggio di curvatura corneale, misurato precedentemente con IOL Master stesso. Le misurazioni della profondità della camera anteriore possono essere ripetute più spesso come desiderato, verrà poi calcolato il valore medio da prendere in considerazione.



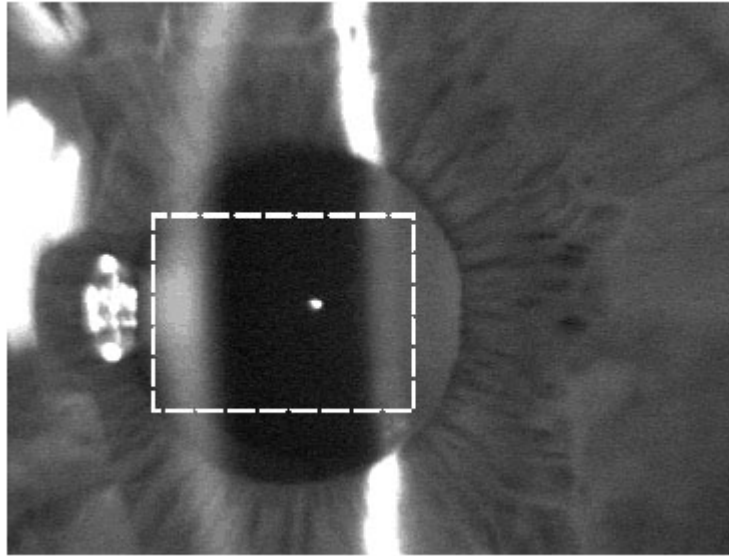


Figura 17: misurazione della profondità della camera anteriore con tecnica biometrica non a contatto IOL Master.

## **CAPITOLO 3**

### **MATERIALI E METODI**

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti operati di glaucoma con tecnica filtrante operati presso la Unità Operativa Oculistica Universitaria di Pisa tra settembre 2007 e maggio 2008.

Criteri di esclusione sono stati considerati: precedente intervento di chirurgia perforante e non perforante; pazienti già sottoposti ad impianto valvolare (Ahmed, Baerveldt, Molteno, etc.); pazienti con concomitante chirurgia della cataratta; pazienti con impianto di IOL a fissazione iridea;



pazienti che, successivamente all' intervento, abbiano avuto accidenti vascolari oculari (trombosi venosa, occlusione arteriosa); occhi con cataratte molto avanzate o traumatiche; occhi con sinechie irido-lenticolari; cambiamenti della porzione centrale della retina, come foro maculare, edema maculare, degenerazione maculare senile o retinopatia diabetica, emorragie retiniche o vitreali, storia di distacco o chirurgia vitreo-retinica, difetti di refrazione importanti (es. elevata miopia), complicanze varie che hanno impedito anche l'esecuzione dell'intervento chirurgico.

In questo studio prospettico sono stati inclusi quindi 39 pazienti (39 occhi) operandi di glaucoma (Trabeculectomia, Sclerectomia profonda) non sottoposti a precedenti interventi di chirurgia del glaucoma nello stesso occhio; di questi, 21 maschi e 18 femmine, tutti di razza Caucasica. L' età media era di 62 anni (età media compresa tra 30 e 79 anni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia filtrante (39 interventi).

I pazienti sono stati divisi in due gruppi, il primo gruppo era composto da 15 pazienti operati di tarbeculectomia. Di questi, 9 erano maschi e 6 femmine, l'età media era di 69 anni (range 61-79 anni) .

Il secondo gruppo, composto da 24 pazienti operati di sclerectomia profonda comprendeva 12 maschi e 12 femmine, la cui età media era di 55 anni (range compreso tra 30-76 anni).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame oculistico standard, inclusa la misurazione del Tono oculare con il tonometro ad appianazione di Goldmann, misurazione dell' acuità visiva, biomicroscopia alla lampada a fessura, e oftalmoscopia. Tali esami sono stati effettuati prima dell'intervento, 1 settimana, 1 mese e 3 mesi dopo la chirurgia. Lo spessore retinico è stato misurato con OCT (OCT 2000 scanner, Zeiss-Humphrey) e HRT (HRT 3 Retina Analysis).

Immagini a sezioni trasversali di riflettività ottica sulla retina sono ottenute in maniera simile agli ultrasuoni B-scan, ma con 10 micron di risoluzione assiale. Il principio dell'OCT è stato descritto precedentemente. Si ottengono una scansione orizzontale e una verticale, ognuna di 3 mm di lunghezza e centrata sulla fovea. La fissazione deve essere accuratamente controllata. Ogni scansione è stata ripetuta da due a tre volte ed è stata scelta per l'analisi la scansione con la migliore riflettività. Lo spessore retinico è stato misurato al centro della fovea e sulla retina extra-foveale alla distanza di 1 mm dal centro della fovea. È stata utilizzata la misurazione manuale dello spessore invece che automatica per assicurarsi un corretto posizionamento dei markers. (È stata posta attenzione che i markers di misurazione sulla faccia interna della retina fossero posizionati sulla superficie della retina e non su una membrana distaccata del vitreo posteriore). Il miglior valore dello spessore extra-foveale è stato calcolato come il principale di 4 valutazioni dello spessore ottenute ad una distanza di 1 mm dal centro della fovea su entrambi i lati lungo le proiezioni verticali e orizzontali. Come per l'OCT, anche per quanto riguarda l'HRT si rimanda alla discussione di cui sopra. In relazione al nostro studio, lo spessore maculare, mediante questa tecnica di tomografia confocale, è stato calcolato utilizzando l'HRT 3 Retina Analysis, e l'elaborazione di una mappa di riflettenza e l'Edema Index Map.

Quando abbiamo utilizzato HRT 3 Retina analysis, abbiamo dato particolare importanza a che l'acquisizione e la qualità dell'immagine fossero ottimali. È stato dunque fondamentale accertarsi che l'immagine fosse a fuoco e che la luminosità attraversasse tutta l'immagine. È stata poi selezionata la scansione, tra le quattro che sono state ripetute, che rispecchiasse meglio la luminosità sulla macula e in cui la macula e i vasi fossero stati più a fuoco. Perché la macula sia focalizzata al centro del

fascio laser che attraversa il bulbo oculare, è necessaria una luce di fissazione esterna. Qualora il paziente avesse avuto dei difetti di rifrazione, è stato necessario utilizzare una adeguata correzione, sia per astigmatismo sia per la miopia, fintanto che tali difetti non avessero superato un dato valore ( es.: -16 D miopia). Dopo aver completato tutti i passaggi legati alla elaborazione dell' immagine, si è passato all' acquisizione delle immagini e dei dati. Il miglior valore della deviazione standard della mappa topografica di riflettenza è stato calcolato avendo come riferimento il valore più basso possibile, e quindi non superiore a 30  $\mu\text{m}$ . Invece, per quanto riguarda la Thickness Map e l'Edema Index Map lo spessore foveale è stato calcolato in base ai valori, automaticamente analizzati e tabulati, a livello del circolo centrale, del diametro di 500  $\mu\text{m}$ , della 9-Zone grid.

La profondità della camera anteriore, e altre misure biometriche come il raggio di curvatura e la lunghezza assiale, sono determinate utilizzando lo IOLMaster. La correlazione lineare è stata analizzata utilizzando l' indice di Pearson, coefficiente di correlazione ( $r$ ), intervallo di significatività della correlazione ( $P$ ). Il coefficiente di variazione è stato calcolato da cinque misurazioni ripetute della profondità della camera anteriore, come la percentuale di variazione (deviazione standard) , relativa al valore medio della profondità della camera anteriore (ACD).

## CAPITOLO 4

### RISULTATI

I pazienti del I gruppo hanno riportato il seguente decorso post-operatorio: dopo 7 giorni il tono oculare medio era 9 mmHg con un range compreso tra 6 e 15 mmHg. Dopo 1 mese i valori medi del tono erano di 12 mmHg (range 10 e 16 mmHg). A 90 giorni si registravano pressioni medie di 15 mmHg con un range di 10- 20 mmHg.

Per quanto riguarda invece il II gruppo, i pazienti presentavano dopo 7 giorni valori medi di tensione endoculare di 8 mmHg (range da 2 a 10 mmHg), dopo 30 giorni, 14mmHg con un range da 12 a 22 mmHg. Dopo tre mesi le pressioni mostravano un andamento stabile con una media di 17 mmHg e un range compreso tra 13 e 22 mmHg.

Infine le complicanze incontrate hanno compreso nella maggior parte dei casi ipotono oculare osservato in 20 pazienti, 7 del primo e 13 del secondo gruppo nei primissimi giorni dopo l'intervento.

Quattro pazienti del primo gruppo hanno necessitato di ulteriori manovre per abbassare la pressione di cui 2 needling della bozza, 2 revisioni.

Per quanto riguarda il secondo gruppo, vi è stato bisogno di procedure aggiuntive, tipo iniezioni sottocongiuntivali di 5-FU in 12 pazienti, discissione della bozza in 4 casi, revisione della bozza in 3 casi.

Prima dell' intervento i pazienti si sottoponevano a terapia farmacologica massimale intesa come la combinazione fissa composta da  $\beta$ -bloccanti e inibitori dell'anidrase carbonica (dorzolamide + timololo) in associazione con analoghi delle prostaglandine (latanoprost, travoprost o bimatoprost) e alfa adrenergici (brimonidina).

Dopo 90 giorni dall'intervento 5 pazienti nel I gruppo, e 3 nel secondo, hanno dovuto riprendere la terapia farmacologica con una preparato per uso topico.

### OCT

Le misura media dello spessore maculare preoperatoria è stata  $176.4 \pm 19.31 \mu\text{m}$  nel I gruppo, e  $210 \pm 10.73 \mu\text{m}$  nel secondo.

Dopo 7 giorni  $191.4 \pm 20.89 \mu\text{m}$ , lo spessore maculare medio nel I gruppo,  $288.28 \pm 15.64 \mu\text{m}$  nel secondo.

Dopo 1 mese i valori sono stati rispettivamente, per il I e il II gruppo, di  $219.4 \pm 30.95 \mu\text{m}$  e  $214.14 \pm 14.01 \mu\text{m}$ .

Infine dopo 3 mesi nel I gruppo abbiamo riportato valori di  $211.8 \pm 32.64 \mu\text{m}$ , e nel secondo  $210.71 \pm 6.69 \mu\text{m}$ . (tabella 1 e grafico 1)

Tabella 1: valori medi in micron dello spessore maculare misurato con OCT.

OCT	TRABECULECTOMIA	SCLERECTOMIA PROFONDA
Pre- operatorio	$176.4 \pm 19.31$	$210 \pm 10.73$
Dopo 7 giorni	$191.4 \pm 20.89$	$288.28 \pm 15.64$
Dopo 30 giorni	$219.4 \pm 30.95$	$214.14 \pm 14.01$
Dopo 90 giorni	$211.8 \pm 32.64$	$210.71 \pm 6.69$

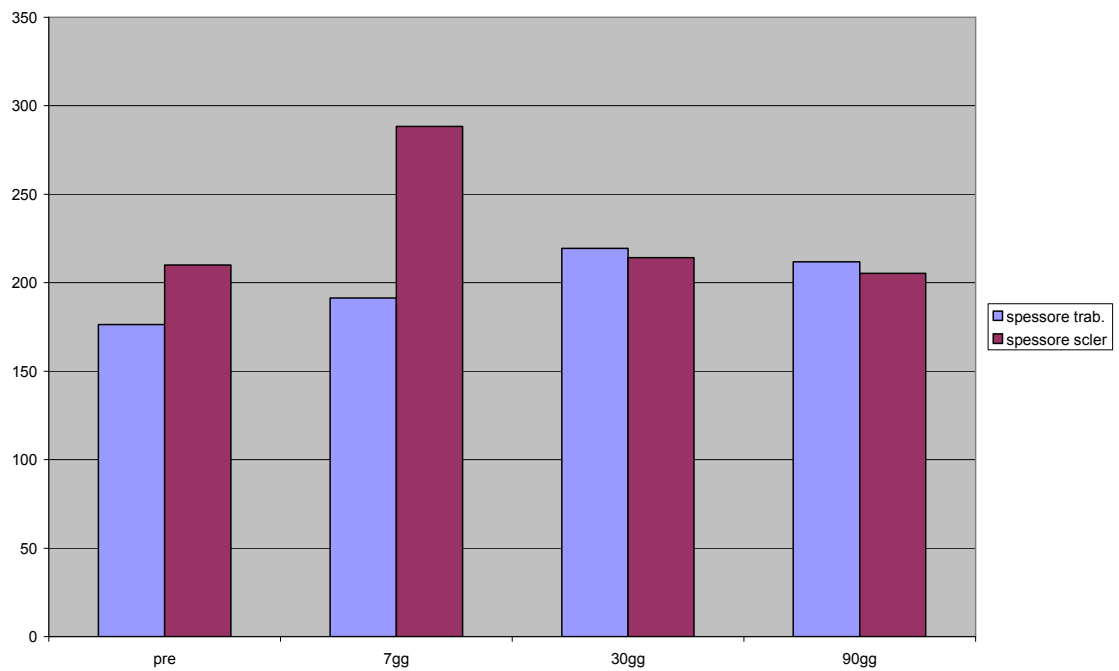


Grafico 1: alterazioni dello spessore maculare (micron) misurato con OCT.

### HRT

I valori medi dello spessore maculare pre-operatorio, misurato con HRT, sono stati nel I gruppo,  $289.2 \pm 96 \mu\text{m}$ , nel II gruppo  $270.8 \pm 38 \mu\text{m}$ .

Al controllo eseguito dopo 7 giorni la misura media è stata nel I gruppo,  $287 \pm 100.9 \mu\text{m}$  e nel II gruppo  $303 \pm 32.7 \mu\text{m}$ .

Dopo 30 giorni, nel I gruppo  $306.6 \pm 96.8 \mu\text{m}$  e nel secondo  $276 \pm 31 \mu\text{m}$ .

Infine la media dei valori dopo 90 giorni dall'intervento è stata di  $296.2 \pm 97.1 \mu\text{m}$  per il I gruppo e  $259.43 \pm 30.9 \mu\text{m}$  per il secondo. (tabella 2 e grafico 2).

Tabella 2: valori medi in micron dello spessore maculare misurato con HRT.

HRT	TRABECULECTOMIA	SCLERECTOMIA PROFONDA
Pre-operatorio	289.2± 96	270.8± 38
Dopo 7 giorni	287± 100.9	303± 32.7
Dopo 30 giorni	306.6± 96.8	276± 31
Dopo 90 giorni	296.2± 97.1	259.43± 30.9

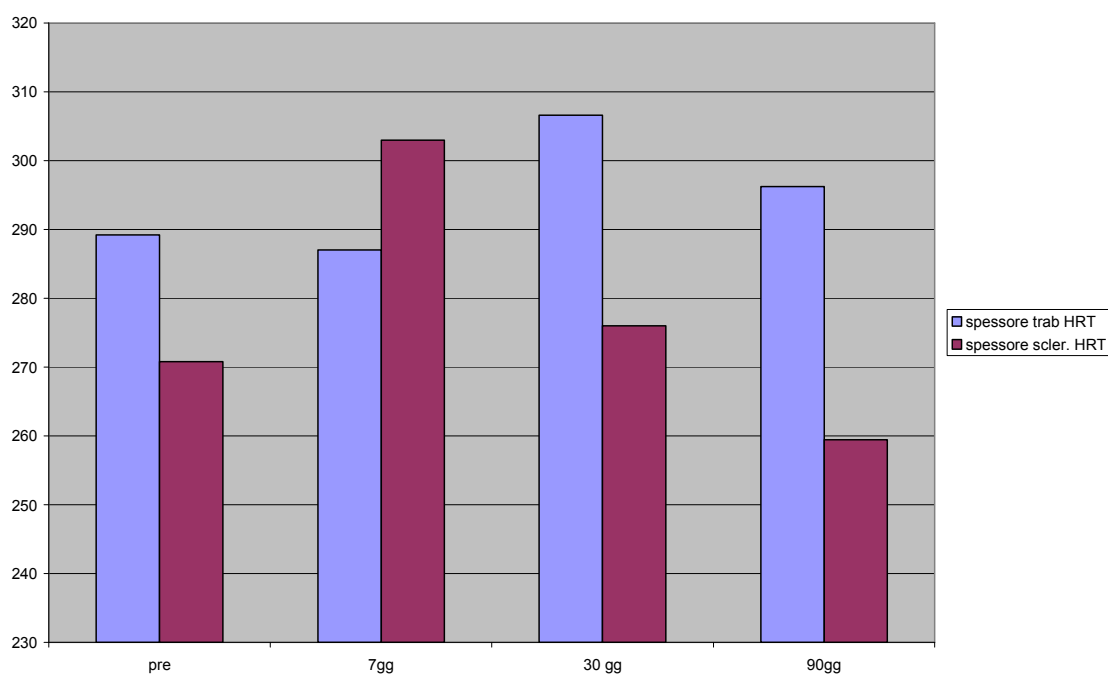


Grafico 2: alterazioni dello spessore maculare espresse in micron, misurate con HRT.

### ACD

Infine la misurazione della profondità della camera anteriore, effettuata con IOLMaster, ha dato i seguenti valori medi: valori pre-operatori nel I gruppo,  $2.83 \pm 0.29$  mm, nel II gruppo  $3.11 \pm 0.76$  mm.

Dopo 7 giorni i seguenti valori medi,  $2.84 \pm 0.39$  mm nel I gruppo e  $3.18 \pm 0.51$  mm nel II gruppo.

Dopo 30 giorni abbiamo rilevato nel I gruppo  $2.87 \pm 0.43$  mm e nel secondo  $3.17 \pm 0.38$  mm.

Dopo 90 giorni  $2.71 \pm 0.48$  mm per quanto riguarda le misure medie del I gruppo,  $2.76 \pm 0.68$  mm nel II gruppo.

Tabella 3: valori medi in mm della profondità della camera anteriore.

ACD	TRABECULECTOMIA	SCLERECTOMIA PROFONDA
Pre-operatorio	$2.83 \pm 0.29$	$3.11 \pm 0.76$
Dopo 7 giorni	$2.84 \pm 0.39$	$3.18 \pm 0.51$
Dopo 30 giorni	$2.87 \pm 0.43$	$3.17 \pm 0.38$
Dopo 90 giorni	$2.71 \pm 0.48$	$2.76 \pm 0.68$



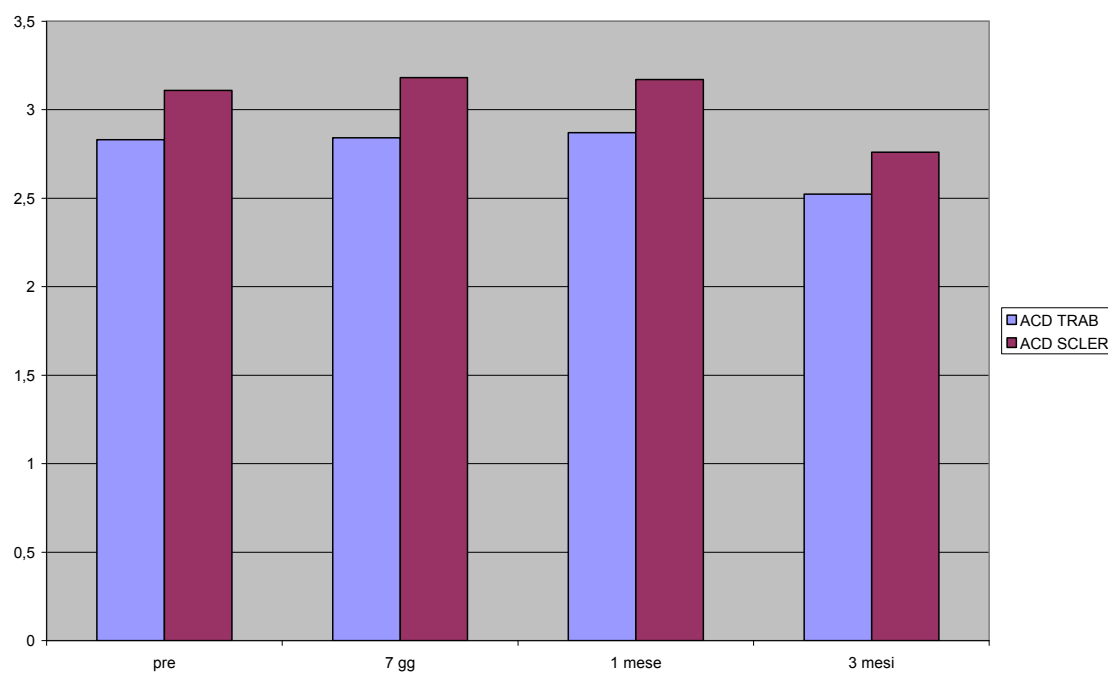


Grafico 3: il grafico mostra il confronto tra le variazioni medie della profondità della camera anteriore nei due gruppi di pazienti.

## CAPITOLO 5

### DISCUSSIONE

Il nostro obiettivo era stabilire quindi, quali sono gli effetti della chirurgia filtrante, perforante e non perforante, sullo spessore maculare e sulla profondità della camera anteriore in pazienti glaucomatosi. I grafici e le medie calcolate, indicano un aumento precoce dello spessore maculare, misurato sia con OCT sia con HRT evidente nei controlli post-operatori, dopo 7 giorni dall'intervento di sclerectomia profonda e dopo 30 giorni dalla trabeculectomia. Tale ispessimento tende poi a regredire e lo spessore maculare torna a livelli basali, come si vede nei controlli a 90 giorni, sia per quanto riguarda i pazienti del primo che del secondo gruppo.

Per valutare l'attendibilità statistica del transitorio aumento di spessore osservato in entrambi i gruppi di pazienti, abbiamo eseguito un Test T di Student: abbiamo calcolato i valori medi dello spessore maculare di ogni singolo gruppo, e abbiamo poi valutato la significatività statistica, confrontando le medie dei due gruppi. Abbiamo confrontato prima quanto aumenta lo spessore maculare nei singoli interventi dopo una settimana. Lo stesso confronto è stato fatto per i successivi controlli a uno e 3 mesi. Si è visto che, l'andamento dello spessore maculare era estremamente variabile nei due gruppi, all'interno dei diversi sottogruppi (ovvero misurazioni OCT o HRT). Ad eccezione di un costante ispessimento maculare post-sclerectomia, dopo una settimana dall'intervento, visibile in entrambe le misurazioni tomografiche, non si è verificata una costante e significativa variazione dello spessore maculare, nei due gruppi. Le misurazioni HRT hanno dimostrato nei controlli a un mese e tre mesi, un aumento dello spessore, dopo intervento di trabeculectomia, cosa non rilevata nelle

valutazioni OCT. A tal proposito va infatti evidenziato che, il confronto tra le due tecniche di imaging, dà risultati contrastanti. Misurazioni effettuate nello stesso paziente, con le due metodiche tomografiche, mostrano variazioni di spessore consistenti, seppure ad andamento parallelo (Grafico 4 e Tabella 4).

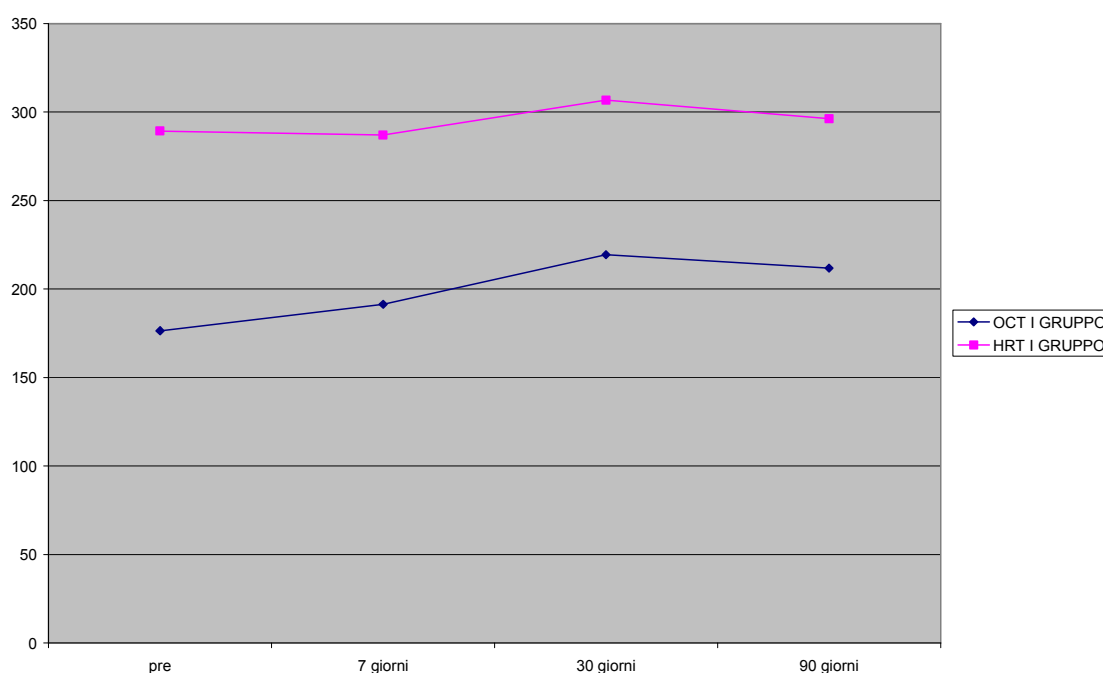


Grafico 4: andamento dei valori misurati con HRT e OCT nel I gruppo di pazienti.

Tabella 4: confronto e variazioni tra le misurazioni OCT e HRT nel I gruppo di pazienti.

I gruppo	OCT	HRT
Pre-operatorio	176.4± 19.31	289.2± 96
Dopo 7 giorni	191.4± 20.89	287± 100.9
Dopo 30 giorni	219.4± 30.95	306.6± 96.8
Dopo 90 giorni	211.8± 32.64	269.2± 97.1

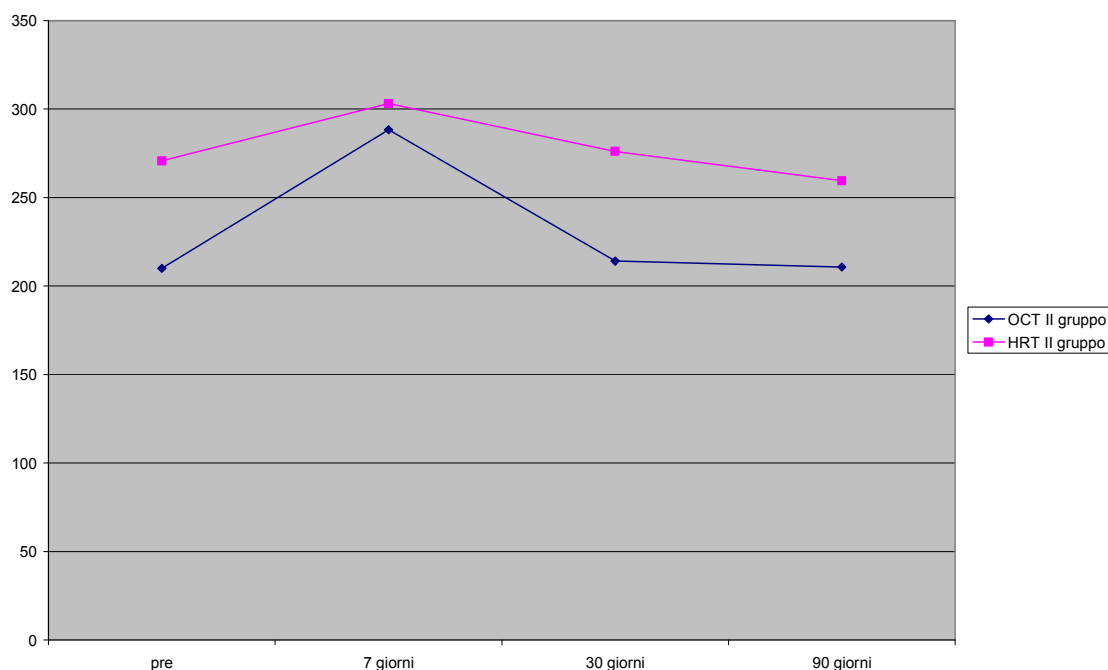


Grafico 5: andamento dei valori misurati con HRT e OCT nel II gruppo di pazienti.

Tabella 5: confronto e variazioni tra le misurazioni OCT e HRT nel II gruppo di pazienti.

II gruppo	OCT	HRT
Pre-operatorio	210± 10.73	270.8± 38
7 giorni	288.28± 15.64	303± 32.7
30 giorni	214.14± 14.01	276± 31
90 giorni	210.71± 6.69	259.43± 30.9

La discordanza tra i valori OCT e HRT non sembra comunque essere legata al tipo di intervento cui i pazienti sono stati sottoposti, in quanto, oltre ad essere presente in entrambi i gruppi, è visibile anche nelle misurazioni pre-operatorie, considerate valori basali. Nei pazienti del II gruppo ( grafico 5),

il margine di differenza tra i valori calcolati dalle due metodiche è meno visibile nelle valutazioni a una settimana, dove si rende evidente il picco di ispessimento maculare, sopra descritto.

Calcolando le deviazioni standard dei due gruppi ed eseguendo un Test T, si è avuto un risultato inferiore al valore limite, per  $P=0.05$ , indicando una differenza non significativa tra i due campioni.

Per quanto riguarda, invece le variazioni della profondità della camera anteriore, l'andamento nei due gruppi è stato molto costante. Le misurazioni hanno dimostrato nei pazienti del II gruppo valori leggermente più elevati della profondità della camera anteriore, rispetto ai pazienti del primo gruppo. La media dei valori del primo gruppo è stata di 2.75 mm mentre quella del secondo di 2.94 mm, ma nel corso del follow-up l'andamento dei valori è stato piuttosto costante in entrambi i gruppi.

## CAPITOLO 6

### CONCLUSIONI

I nostri risultati hanno mostrato un ispessimento della retina foveale non significativo, dopo 7 giorni dall'operazione nell'intervento di sclerectomia profonda, che regredisce, fino alla stabilizzazione, dopo 3 mesi. L'aumento osservato nel caso della trabeculectomia, ai controlli effettuati dopo 30 giorni, non risulta statisticamente significativo, rispetto al basale.

Questo incremento dello spessore retinico è inferiore ai 200 micron. Non vi sono cambiamenti dello spessore retinico parafoveale. Ovviamente questo cambiamento dello spessore foveale non dipende direttamente dalla IOP, in quanto la correlazione tra i cambiamenti della IOP e i cambiamenti dello spessore foveale non si sono dimostrati significativi. Inoltre, il punto di massimo ispessimento, dopo 1 mese nei pazienti del primo gruppo, e dopo una settimana in quelli del II, non è correlato al massimo della riduzione della IOP che si è verificato nell'iniziale periodo post-operatorio.

I nostri risultati non sono del tutto comparabili ad altri studi simili, in quanto i convenzionali strumenti a ultrasuoni, usati da molti autori misurano l'intera parete oculare, ma non le sue singole componenti. Altri studi hanno dimostrato che, a tale scopo è utile usare speciali tecniche a ultrasuoni (RF-signal analysis), risoluzione fino a 60 micron, che tuttavia risultano tre volte meno precisi delle misurazioni OCT (32). Con gli ultrasuoni, è stato ritrovato un aumento delle dimensioni degli strati oculari dopo intervento di trabeculectomia, così come una correlazione negativa tra lo spessore delle pareti e la IOP (33-34). Queste variazioni, potrebbero essere attribuite ad un aumento principalmente dello spessore coroideale, concetto sottolineato da studi su occhi ipotonici. L'ispessimento dei

rivestimenti oculari da ipotonia è stato riportato successivamente a procedure per il glaucoma a tutto spessore, ferite penetranti, ciclodialisi, e uso di antimetaboliti. Una riduzione sclerale in risposta ad un decremento della IOP può causare un appiattimento della curvatura posteriore del globo oculare (35). Con l'instaurarsi dell'ipotonia, il sangue ristagna nei vasi coroideali. Poiché il supporto meccanico della sclera viene meno (specialmente in pazienti giovani, miopici), la coroide si ripiega causando ripiegature della sovrastante retina (36-37). Come dimostrato da diversi studi clinici, interventi chirurgici come la cataratta non causano ispessimento della retina centrale (38). Di contro, altri hanno riportato cambiamenti clinici e subclinici dello spessore dopo chirurgia della cataratta, molte di tali alterazioni si sono poi risolte spontaneamente (39). Ugualmente, il lieve ispessimento retinico nei nostri risultati potrebbe essere attribuito ad una protratta risposta infiammatoria subclinica della retina ben gestita comunque farmacologicamente tanto da non dare origine a un edema maculare cistoide.

Per quanto riguarda invece la discordanza tra i dati ottenuti all'interno dello stesso gruppo di pazienti utilizzando le due diverse tecniche diagnostiche, questa non sembra legata all'esecuzione dell'intervento, quanto piuttosto alle diverse tecniche di misurazione dello spessore retinico. Le due metodiche usano infatti due piani di riferimento differenti. Nell'OCT, nelle cui scansioni vengono visualizzati i singoli strati retinici, lo spessore maculare viene misurato con l'utilizzo di un software che evidenzia la distanza tra interfaccia vitreo retinica e la superficie anteriore dell'epitelio pigmentato. Invece l'HRT utilizza un software che a partire da una quantificazione volumetrica del piano di riferimento, ovvero di quella porzione di retina situata all'interno del cerchio che delimita la fovea, effettua il calcolo dello spessore retinico.(40) E' a nostro avviso

importante sottolineare come l'OCT sia pertanto la metodica più precisa e accurata nella reale misurazione dello spessore del neuro epitelio retinico.

Infine per misurare l'ACD abbiamo usato lo IOLMaster, in quanto questo metodo di biometria, è preciso, non invasivo e può essere effettuato in breve tempo. Mentre abbiamo trovato una minore correlazione tra la riduzione della IOP e una diminuzione dell'ACD, la profondità globale della camera anteriore non è cambiata in maniera significativa, così come nei risultati degli studi che altri autori hanno eseguito con gli ultrasuoni (41). Invece alcuni autori, nei loro studi usando un pachimetro non a contatto Haag-Streit, hanno rilevato un'iniziale diminuzione della profondità della camera anteriore al 2-4 giorno dopo l'intervento, e un ritorno ai valori preoperatori a partire dal 14-15 giorno.

Riassumendo, la riduzione della IOP dopo chirurgia perforante porta ad un moderato, temporaneo aumento dello spessore foveale circa un mese dopo l'intervento di trabeculectomia. Tale evento non è associato a una diminuzione significativa della profondità della camera anteriore, posto che sia evitata una prolungata ipotonia postoperatoria. Uguali considerazioni possono essere fatte per la chirurgia non perforante, che porta a un lieve e transitorio ispessimento foveale nella prima settimana dopo la chirurgia, e successivo ritorno ai livelli preoperatori dopo un mese.

Dunque possiamo concludere dicendo che l'ipotonia, evidenziata nei primissimi giorni del post-operatorio, non è statisticamente correlata al lieve ispessimento foveale da noi rilevato rispettivamente dopo un mese nei pazienti del primo gruppo e dopo una settimana in quelli del secondo; è pertanto possibile ipotizzare che tale ispessimento possa essere legato verosimilmente ad una reazione infiammatoria subclinica, in seguito alla chirurgia, ma non tale da dare luogo ad un edema maculare di dimensioni significative.



## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. (1992) Prevalence of glaucoma. *Ophthalmology*; 99:1499-1504.
- 2) Tielsh JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. (1994) Family history and risk of primary open angle glaucoma., *Arch Ophthalmol*; 112:69-73.
- 3) Kauffmann PL. (1965) The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*macaca irus*) with evidence for unconventional routes. *Invest ophtalmol Vis Sci*; 4: 911-919.
- 4) Soto D, Comes N, Ferrer E, Morales M, Escalada A, Pales J, Solsona C, Gual A, Gasull X. (2004) Modulation of aqueous humor outflow by ionic mechanisms involved in trabecular meshwork cell volume regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;45(10):3650-61.
- 5) Yildirim O, Ates NA, Ercan B, Muslu N, Unlu A, Tamer L, Atik U, Kanik A. (2004) Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. *Eye*. 19(5):580-3.
- 6) Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. (2003) *Helicobacter pylori* and glaucoma. *Ophthalmology*. 110(12):2433-4; author reply 2434.

- 7) Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. (2004) Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol*;122(6):827-37.
- 8) Hood DC, Zhang X. (2000) Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol*;100(2-3):115-37.
- 9) Hosking SL, Harris A, Chung HS, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Roff Hilton EJ, Garzosi H. (2004) Ocular haemodynamic responses to induced hypercapnia and hyperoxia in glaucoma. *Br J Ophthalmol*;88(3):406-11.
- 10) Blumen-Ohana E, Hamelin N, Nordmann JP. (2004) Glaucoma and ultrasound biomicroscopy *J Fr Ophtalmol*;27(5):469-76. Review. French.
- 11) Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. (2003) Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*;48 Suppl 1:S47-51. Review
- 12) Bhatt R, Whittaker KW, Appaswamy S, Desai A, Fitt A, Sandramouli S. (2004) Prospective survey of adverse reactions to topical antiglaucoma medications in a hospital population. *Eye*; 19(4):392-5.
- 13) Watson PG, Jakeman C, Ozturk M, et al. (1990) The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up). *Eye*;4:425–438

- 14) Stegmann RC. (1995) Visco-canalostomy: a new surgical technique for open angle glaucoma. *An Inst Barraquer*;25:229–232.
- 15) Stegmann R, Pienaar A, Miller D. (1999) Visco canalostomy for open-angle glaucoma in black African patients. *J Cataract Refract Surg*; 25:316–322
- 16) Demailly P, Lavat P, Kretz G, Jeanteur-Lunel MN. (1997) Nonpenetrating deep sclerectomy (NPDS) with or without collagen device (CD) in primary open-angle glaucoma: middle-term retrospective study. *Int Ophthalmol*; 20:131–140
- 17) Sanchez E, Schnyder CC, Sickenberg M, et al. (1997) Deep sclerectomy: results with and without collagen implant. *Int Ophthalmol*; 20:157–162
- 18) Chiou AG-Y, Mermoud A, Jewelewicz DA. (1998) Post-operative inflammation following deep sclerectomy with collagen implant versus standard trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 236:593–596
- 19) Vaudaux J, Uffer S, Mermoud A. (1998) Aqueous dynamics after deep sclerectomy: in vitro study. *Ophthalmic Pract*; 16:204–209
- 20) S. Egrilmez, H. Hates. (2004) Surgically induced corneal refractive change following glaucoma surgery. Nonpenetrating trabecular surgeries versus trabeculectomy. *J Cataract Refractive Surg*;30:1232-1239.

- 21) A. Mermound, ME. Karlen. (1999) Nd:Yag Goniopuncture After Deep Sclerectomy with collagen implant Ophthalmic Surgery and Lasers, VOL 30, No 2.
  
- 22) P. Sourdille ,P.Y. Santiago, F. Villain, M. Yamamichi, H. Tahi, J.M. Parel, Y. Ducournau. (1999) Reticulated hyaluronic acid implant in nonperforating trabecular surgery. J Cataract Refractive Surg; 25:332-339.
  
- 23) S. Milazzo, P. Turut, D. Malthieu, M.A. Levie. (2000) Scleral ectasia as a complication of deep sclerectomy. J Cataract Refractive Surgery, VOL 26.
  
- 24) C.Y.Kim, Y.J. Hong, G. J.Seong, H.J.Koh, S.S.Kim. (2002) Iris synechia after laser goniopuncture in a patient having deep sclerectomy with collagen implant. J Cataract Refractive Surgery, VOL 28.
  
- 25) K. Rohrschneider, Burk ROW, Kruse FE, Volker HE. (1994) Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. Ophthalmology ; 101: 1044-1049.
  
- 26) Heidelberg Retina Tomograph Operation Manual. (1997) Software version 2.01. Heidelberg, Germany: © Heidelberg Engineering GmbH;
  
- 27)Hudson C, Flanagan JG, McLoad D. (2000) A clinical vision science perspective of the management of diabetic macular edema. Excerpta Medica. Focus on Diabetic Retinopathy. 8:1:4-9.

- 28) ETDRS report n° 1. (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophtalmol;103: 1796-1806.
- 29) A. Polito, M. Del Borriello, M. Isola, N. Zemella, F. Bandello. (2005) Repeatability and reproducibility of Fast Macular Thickness Mapping with Stratus Optical Coherence Tomography. Arch Ophthalmology /vol. 123, 1330-1331.
- 30) H.Eleftheriadis. (2003) IOL Master biometry: refractive results of 100 consecutive cases. Br J Ophtalmol; 87 ( 8) : 960-963.
- 31) T. Klink, WE Lieb, W. Göbel. (2000) Early and late optical coherence tomography (OCT) findings in patients with postoperative hypotony. Ophtalmologe 97: 353- 358.
- 32) HG. Trier. (1983) Ocular tissue characterization by RF-signal analysis: results and experience of a 4 year in vivo- study. Ultrasound Med Biol (suppl 2 ): 157-161.
- 33) J. Nemeth (1990) the posterior coats of the eye in glaucoma. An echobiometric study ., Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 228: 33-35.
- 34) J. Nemeth, Z Horoci (1992) changes in the ocular dimensions after trabeculectomy. Int Ophtalmol 16 (4-5): 355-357.
- 35) SM. Cohen, HW Flynn, PF. Palmberg, DM. Grass, AL Grajewski, RK Parrish. (1995) treatment of hypotony maculopathy after trabeculctomy. , Ophtalmic Surg Laser 26: 435-441.

- 36) DM. Gass. (1972) hypotony maculopathy. In: Bellows JG. contemporary ophthalmology: honouring Sir Stewart Duke- Elder, Williams &Wilkins, Baltimore., 343-346.
- 37) RL. Stamper, GM. McMenemy, MF Lieberman. (1992) Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil., *Am J Ophtalmol* 114: 445-553.
- 38) R. Grewing, H. Becker. (2000) Retinal thickness immediately after cataract surgery measured by optical coherence tomography. *Ophtalmic Surg* 31 (3): 215-217.
- 39) P. Sourdille, PY. Santiago. (1999) Optical coherence tomography of macular thickness after cataract surgery., *Cataract Refract Surg* 25(2) : 256-261.
- 40) H. J. Zambarakji, J. E. Evans, W. M. K. Amoaku, S. A. Vernon. (1998) Reproducibility of volumetric measurements of normal maculae with the Heidelberg retina tomography., *Br J Ophthalmol* 82: 884–891.
- 41) C. Martinez- Bello, T. Rodrigues- Ares, B. Pazos, C. Capeans, M. Sanchez- Salorio. (2000) Changes in anterior chamber depth and angle width after filtration surgery : a quantitative study using ultrasound biomicroscopy. *J Glaucoma* 9 (1) : 51-55.

Un ringraziamento vivo e sincero a chi mi ha seguito e indirizzato nel corso dell'esperienza pratica dello studio clinico, in modo particolare il Dott. Michele Figus e la Dott.ssa Laura Cinelli, inoltre il Dott. Gaudio Del Monte e tutti i medici dell' U.O. Oculistica Universitaria di Pisa.